Aus der Universitäts-Strahlenklinik Marburg/Lahn
Direktor: Prof. Dr. F. Heß

Kombinierte radiologische-zytostatische Therapie in der Krebsbehandlung

INAUGURAL-DISSERTATION

zur Erlangung des Doktorgrades
der gesamten Medizin des Fachbereichs Humanmedizin
der Philipps-Universität zu Marburg

vorgelegt von

Samih M. Samman
aus Jerusalem

1975

Marburg 1974

Aus der Universitäts-Strahlenklinik Marburg/Lahn
Direktor: Prof. Dr. F. Heß

Kombinierte radiologische-zytostatische Therapie in der Krebsbehandlung

INAUGURAL-DISSERTATION

zur Erlangung des Doktorgrades
der gesamten Medizin des Fachbereichs Humanmedizin
der Philipps-Universität zu Marburg

vorgelegt von

Samih M. Samman
aus Jerusalem

Marburg 1974

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Angenommen von der Medizinischen Fakultät
der Universität Marburg/Lahn am: 24.1.1975
gedruckt mit Genehmigung der Fakultät
Dekan: Prof. Dr. Heinrich O e p e n
Referent: Doz. Dr. Fritz P o p p
Coreferent: Prof. Dr. E. S c h a u m l ö f f e l

Inhaltsverzeichnis

Einleitung

1. Teil

1. Allgemeine Gesichtspunkte über die Tumoren:.....Seite 1
   Merkmale, TMN-System, Diagnose
2. Allgemeines über die Krebstherapie:.....Seite 3
   Die drei Grundmethoden.
3. Die kombinierte radiologisch-zytostatische
   Therapie:
   3.1. Definitionen.....Seite 8
   3.2. Die Indikationen zu dieser Methode.....Seite 1o
   3.3. Die Zellkinetik.....Seite 11
   3.4. Strahlenbiologische Wirkung.....Seite 13
   3.5. Wirkungsmechanismus der Zytostatika.....Seite 26
   3.6. Wirkungsweise der Kombination von
        Zytostatika und Strahlen biochemisch
        und im Experiment.....Seite 39

2.Teil

1. Fragestellung der Arbeit.....Seite 52
2. Die Methodik.....Seite 53
3.1. Material und Ergebnisse.....Seite 56
3.2. Statistische Auswertung.....Seite 1o5
3.3. Intepretation der Ergebnisse.....Seite 1o7
4. Konzepte der Kombinationstherapie.....Seite 116
5. Zusammenfassung.....Seite 12o

Einleitung

Durch die rasche Entwicklung der Zytostatika hat die kombinierte Therapie in der Tumorbehandlung zunehmende Beseutung gewonnen.
Die systematische Überprüfung der Einsatzmöglichkeiten ist die Voraussetzung für die gezielte Anwendung der Pharmaka.
In dieser Arbeit wird die radiologisch-zytostatische Therapie anhand bereits vorliegender Behandlungsergebnisse untersucht.
Zunächst werden die Grundlagen der Tumortherapie behandelt.
Dann werden die Überlebensquoten der von etwa hundert Autoren besprochene Fälle nach einheitlichen Kriterien statistisch erfaßt und verglichen.
Die Ergebnisse werden interpretiert und können als Grundlage für die gezielte Fortentwicklung betrachtet werden.

1. Allgemeine Gesichtspunkte über die Tumoren

Neoplasmen sind selbständige Neubildungen, die schon bereits 2ooo Jahre vor unserer Zeitrechnung bekannt waren. Die Krebsmorbidität war in der vergangenen Zeit bis zum 19. Jahrhundert relativ gering, da die durchschnittliche Lebenserwartung niedrig war, so daß viele Menschen den Krebs nicht mehr erlebten [65] .

In unserer Zeit aber umfassen die Krebsstatistiken eine deutliche Anstiegstendenz für die Krebsmorbidität- und mortalität[9] .

Das kann einerseits durch Verbesserung der Tumordiagnostik und die Zunahme der Krebsgefährdung, andererseits durch die Verschiebung in der Altersstruktur und die höheren Lebenserwartungen erklärt werden [9] .

Das Wesen der Krebskrankheit hat BAUER in besonders treffender Weise folgendermaßen definiert:

" Krebs ist Morbus sui generis. Er ist mit keiner anderen Krankheit vergleichbar. Krebs ist die einzige Erkrankung, die unbehandelt in jedem Falle zum Tode führt. Krebsgeschehen ist eben ex natura canceris irreversibel, ins menschliche übersetzt, tragisch unwiderrufliches Schiksal. "

Die Ursachen des Krebses sind bis heute nicht eindeutig geklärt. Die wichtigsten Theorien zu Krebsentstehung sind: Mutationstheorie, genetische Theorie, Virustheorie und die Immuntheorie [161, 69, 9] .

Als wesentliche, bislang bekannte biologische und biochemische Merkmale der Krebszellen können auftreten: Atypie und Polymorphie, erhöhte Mitoserate, große multiple Nukleolen, gesteigerte Glykolyse [119] , infiltratives ungehemmtes und destruktives Wachstum [68, 161] . Andererseits ist es bisher nicht gelungen, auch nur ein typisches Merkmal anzugeben, welches in jedem Fall der Kreberkrankung auftreten muß.

Eine für die Therapie entscheidende Eigenschaft der Krebskrankheit ist die Möglichkeit der Metastasierung, d.h. des infiltrativen Wachstums oder der Bildung sekundärer Geschwulste. Die Metastasierung kann auf verschiedene Weise eintreten: per continuitatem, auf dem Lymph- und Blutweg [68] .

Zur allgemeingültigen Kennzeichnung der Krebserkrankung hat die internationale Kommision gegen Krebs (UICC) ein Klassifikationsprinzip entwickelt, das als TNM-System bezeichnet wird [66] . Es sieht folgende Abkürzung vor:

T = Tumorgröße: T_1: kleiner Tumor, T_2: mittelgroßer Tumor, T_3: großer Tumor mit starker Umgebungsverwachsung, T_4: sehr großer Tumor mit sehr ausgedehnter Umgebungsverwachsung.

N = Nodul Lymphatici: N_0: keine Lymphknotenmetastase, N_1: regionale Lymphknotenmetastase, N_2: regionale und verwachsene Lymphknotenmetastase, N_3: ausgedehnte verwachsene Lymphknotenmetastase.

M = Metastase: M_0: keine Metastase, M: Organmetastase vorhanden.

Krebs kann durch eine rechtzeitige gründliche Diagnosestellung beim Patienten erfaßt werden. Damit spielt die Frühdiagnose eine gewichtige Rolle für eine erfolgsversprechende Therapie.
Es gibt jedoch besonders im Frühstadium der Krebskrankheit keine spezifische Symptomatik, wie sie bei anderen Krankheiten charakteristisch ist. Der Übergang von Gesundheit zu Krebskrankheit verläuft i.a. symptomarm oder stumm, so daß sich die Patienten auf Grund der häufig anfänglichen Beschwerdefreiheit an den beginnenden Krebs gewöhnen. Andererseits lassen sich viele Patienten aus Furcht vor der Diagnose nicht untersuchen [67].
Die Konsequenz der Diagnoseverzögerung ist das ungehemmte Wachstum des primären malignen Tumors mit der daraus folgenden aktiven Gewebszerstörung und möglichen Metastasierung.

2. Allgemeines über die Krebstherapie

Die jetzige Situation der Krebstherapie läßt sich im wesentlichen durch zwei Zahlenangaben charakterisieren. In Population mit hohen durchschnittlichen Lebenserwartungen erkrankt fast jeder dritte bis vierte und stirbt jeder fünfte Mensch an Krebs. Die Heilungsquote für maligne Tumoren liegt ungefähr bei etwa 2o %[9].
Für die Krebstherapie stehen zur Zeit die drei Grundmethoden zur Wahl oder zur sinnvollen Kombination:

1. Operation 2. Strahlentherapie 3 Chemotherapie

WILLMANS [158] gibt in einem Schema die Indikationsbereiche zu diesen Methoden wieder. Abb. 1

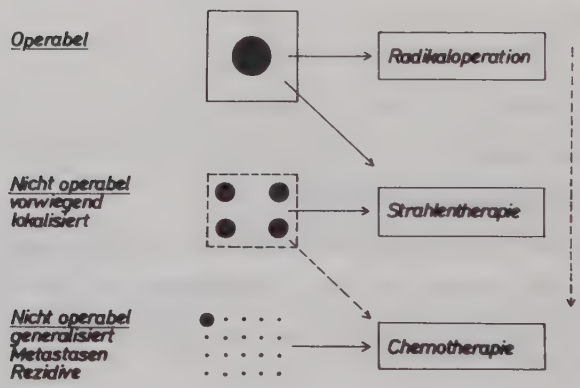

Abb. 1

Diesem Schema kann man entnehmen, daß die Operation als erste Therapiemethode in Frage kommt. Sie gilt nach dem heutigen Krebstherapiestand als die zuverlässigste Methode. Durch die chirurgischen Behandlungsmaßnahmen ist bei malignen Tumoren nur dann ein kurativer Erfolg zu erwarten, wenn es gelingt, die Gesamtheit des Tumorgewebes radikal

aus dem Körper zu entfernen [132].
Die Grundvoraussetzung dafür ist die lokale oder zumindest regionale Begrenzung der Geschwulstausbreitung. So basiert der operative Eingriff auf der Tatsache, daß der Tumor nicht zur Metastasierung oder zum infiltriertem Wachstum geführt hat. Auf dieser Grundsache verspricht dann die radikale Operation eine Dauerheilung [132]. Bei Tumorrezidiven kann die Operation nur als Palliativmaßnahme betrachtet werden [122].
Die zweite starke therapeutische Waffe gegen den Krebs ist die Strahlentherapie. Sie hat nur bei einer kleinen Zahl von Geschwülsten und bei primären operablen Fällen ähnliche oder bessere Ergebnisse aufzuweisen als die Operation [6o].
Die Voraussetzung für den kurativen Erfolg ist auch hier die regionale Tumorlokalisation. Jedenfalls bleibt die Strahlentherapie den Fällen vorbehalten, wo die Ausdehnung des Tumors, seine Lokalisation oder das Vorliegen von Metastasen eine Operation ausschließen [7].
Die Strahlentherapie ist als zweite Möglichkeit überall dort vorzuziehen, wo es sich um intensive Beeinflussung von Geschwulsten handelt.
Die dritte Methode ist die Chemotherapie. GROSS [6o] hat die wichtigsten Indikationen zu dieser Methode folgendermaßen aufgeführt: Die nachweisbare Generalisation der Geschwülste Sicherheitskuren zur Rezidivprophylaxe nach Operationen und zur Unterdrückung von Immunreaktionen.

Die heutige Chemotherapie vermag eigentlich keine Heilung herbeizuführen. Eine Ausnahme macht das Chorionepitheliom [65] . Sie wird in die Behandlung eingesetzt, um das Leben des Patienten erträglich zu gestalten und ihm wenigstens eine kurze zusätzliche Lebensspanne zu geben.

Eine optimale Leistung in der Krebstherapie wird nach dieser Darstellung in keinem Fall erreicht. Die Zusammenarbeit der Chirurgen, der Radiologen und der Internisten ist zweifellos vom Vorteil und kann das Optimale erbringen.

Diese Zusammenarbeit kann in der Form einer sinnvollen Kombination in der Behandlung von Nutzen sein [6o] .

Die praeoperative Bestrahlung soll den Tumor verkleinern und die Gefahr der intraoperativen Metastasierung herabsetzen, z. B. bei Mamma-Ca. [87, 162] .

Die postoperative Bestrahlung kann durchgeführt werden, wenn der ganze Tumor nicht ausgeräumt werden konnte, oder nach der Radikaloperation aus Sicherheitsgründen [7] .

Der Einsatz der Chemotherapie als Sicherheitskuren nach den Operationen kann das weitere Wachsen von Tumorzellen verhindern, die nach der Operation als Tumorzellembolien in die Blut- oder Lymphbahn gelangen [6o] .

Praeoperative Chemotherapie kann hier auch den Tumor verkleinern, Aszites möglicherweise beseitigen und damit eine für die Operation günstige Situation bedingen [93] .

Die sinnvolle Kombination aller drei Methoden kann in Form des sogenannten "Timing" durchgeführt werden [55] . Das von GRADY [55] aufgestellte Therapieschema sieht folgendes vor: Erst die exterpative oder palliative, chirurgische Maßnahme, dann die Chemotherapie und die Strahlentherapie. Dieses Schema ist nicht in jeder Situation gerechtfertigt, da der Zustand des Individuums, die Art des Tumors und seine Lokalisation von Fall zu Fall unterschiedlich sind.

Viele Autoren bedienen sich dieses Schemas, vorausgesetzt, daß es der Patientenzustand und die Tumorlokalisation erlaubt. Hat sich das Malignom infiltriert, befindet sich der Patient im Stadium der Generalisation und in schlechter Verfassung, so sind die operativ-therapeutischen Maßnahmen nicht mehr zugänglich.

Dann bleiben die Strahlentherapie und die Chemotherapie übrig. Ob diese beiden Methoden in sinnvollen Kombinationen gemeinsam den Effekt der "Heilung" oder wenigstens palliative Heilung zeigen, wird in dieser Arbeit behandelt. Daneben wird auch untersucht, ob die kombinierte Therapie im Zusammenhang mit der Operation sinnvoll wird.

3. Die kombinierte radio-zytostatische Therapie:

3.1. Definition

Die radio-zytostatische Kombinationsbehandlung maligner Tumoren gewinnt in der letzten Zeit immer mehr an Interesse [150, 51, 13].
Schon WERNER [156] hat 1931 versucht, durch zusätzliche Stoffe die Wirkung der Strahlen zu erhöhen und über diese Kombinationsbehandlung berichtet.
MITCHEL [105] hat 1947 durch Experimente die Wirkungsweise von Vitamin K und Synkavit mit Strahlen untersucht.
Danach begann eine Periode, wo man über das Experimentierstadium hinaus weitreichende klinische Erfahrungen mit Zytostatika sammelte.
Seitdem hat auch die Kenntnis über die zellkinetischen Vorgänge für die Chemo- und die Strahlentherapie gleichermaßen neue Aspekte gebracht [57].
Die Definition des radio-chemotherapeutischen Effektes ist je nach der Vorstellung des Autors unterschiedlich.
Ein kombinierter Effekt kann beschrieben werden als additiver Effekt, Potenzierungseffekt, oder Synergismus.
Ein kombinierter Effekt kann ein additiver Effekt sein, der der Summe der positiven oder negativen Einzeleffekte entspricht [128].
GRADY [55] führte aus, daß ein kombinierter Effekt auch als synergistisch betrachtet werden kann, wenn er größer ist als es den separaten Effekten jeden Agens entspricht.

BRULE [18] vermutet, ein kombinierter Effekt, der entweder ein lokalisierter additiver Effekt oder ein Synergismus sein kann, sei in jedem Fall stärker als die einfache Addition einzelner Effekte.
Vom Potenzierungseffekt wird dann gesprochen, wenn der Endeffekt größer ist als die Summe einzelner Komponenten [128, 86].
Synergismus bedeutet für SARTORELLI [128] den Oberbegriff des Potenzierungseffektes.
VERMUND und COLLIN [151] definieren den therapeutischen Synergismus so: Es ist eine Entwicklung zwischen dem lokalen Effekt der ionisierenden Strahlen und dem systematischen Effekt der Chemotherapie.
Ein additiver Effekt im Sinne der Sensibilisierung kann durch " strahlensensibilisierende Substanzen " hervorgerufen werden. Auf diese Weise wird die Wirkung der Strahlen erhöht [113, 44, 106, 80].
ELKIND [42] spricht von einem additiven Effekt dann, wenn sich beide Agentien gegenseitig beeinflussen und sich in ihren Wirkungen ergänzen.
Aus dieser Zusammenstellung wird deutlich, daß heute durch scheinbar noch auftretende Widersprüchlichkeit der Erfahrungen selbst bei den begrifflichen Definitionen der kombinierten Effekte noch keine einheitliche Regelungen bestehen.

3.2. Die Indikationen zu dieser Methode

Durch die statistisch gesicherte Zunahme des Krebses gewinnt die Therapie der malignen Tumoren in der heutigen Zeit zunehmende Bedeutung.
Die klassische Radikaloperation verspricht bei der Krebsbehandlung kurativen Erfolg nur dann, wenn der Tumor weitgehend lokalisiert ist [132] .
In Kombination mit Bestrahlung und Chemotherapie können die Operationsergebnisse bessere Heilungschance erbringen [59, 55, 84] .
Wird die Operation aus verschiedenen Gründen (s.u. die Indikationen) ausgeschlossen, so könnte man die kombinierte Radio-Chemotherapie in der Behandlung einsetzen [8o, 89, 13o] .

Die Indikationen zu dieser Methode sind:

1. nicht operable, aber vorwiegend lokalisierte Tumoren,
2. nicht operable, aber lokalisierte Tumoren, die bereits generalisiert oder metastasiert sind,
3. Rezidive nach Operation,
4. unvollständige Ausräumung eines Operationsfeldes mit tastbarem Befund,
5. schlechter Zustand des Patienten: operationsunfähig auf Grund von Kreislaufstörung, Diabetes mellitus, Fettsucht oder allgemeine Schwäche,
6. Ablehnung der Operation,
7. Verbesserung der Heilungsquote neben der Operation.

Die Verbesserung der Behandlungsergebnisse bei dieser Methode besteht darin, die Zytostatika und die ionisierenden Strahlen vernünftig zu kombinieren [151]. Das setzt Kenntnisse der Grundlagen der Chemotherapie und der Therapie mit ionisierenden Strahlen und nicht zuletzt die Kenntnis der Zellkinetik voraus.

3.3. Die Zellkinetik

Bevor im einzelnen der Wirkungsmechanismus der Therapien behandelt wird, ist es notwendig, die Vorgänge der Proliferationskinetik der Zellen kurz darzustellen. Die autoradiographischen Untersuchungen und andere Methoden haben es ermöglicht, die Kenntnisse über die Proliferationskinetik normaler und maligner Zellen zu erweitern [96]. Für die Praxis ist jedoch die Bestimmung des Zellzyklus von größter Bedeutung, da offenbar Zytostatika und ionisierende Strahlen auf bestimmte Teilabschnitte des Zellzyklus, verschieden stark wirken [55, 96].
Das Verständnis der Wirkungsweise der kombinierten Therapie setzt nicht nur die Kenntnis chemischer Reaktionen mit einzelnen Zellbestandteilen oder metabolischen Prozessen voraus, sondern auch die Kenntnis ablaufender Prozesse im Zellzyklus [107].

GANZER und NITZER [46] haben allgemein den Generalisationszyklus einer Zelle folgendermaßen ausgeführt:
Der Zyklus läßt sich durch einen Kreis symbolisieren.
Der Kreis beginnt und endet mit einer mitotischen Teilung.
Unmittelbar an die Mitose schließt sich die präsynthetische G_1 - Phase an, in der die Bausteine für die DNA - Synthese vorbereitet werden. Die meisten Körperzellen nehmen am Zellzyklus nicht aktiv teil. Sie befinden sich in der G_1 - Phase [139] . Auf diese Phase folgt die S - Phase (6-9h), in der die DNA verdoppelt wird.
Danach tritt die postsynthetische G_2 - Phase (1-2h) ein, deren Funktion noch unbekannt ist [46] .
Die Zellen, die aktiv am Zellzyklus teilnehmen, müssen die S- und G_2 - Phase (zusammen 12h) durchlaufen.
Zum Beispiel könnten nach STÄHLIN [139] in dieser Zeitspanne Zytostatika und Strahlen erfolgversprechend appliziert werden.
Schließlich wird der Zellzyklus durch die Mitose beendet.
Die G_0 - Phase stellt einen Ausgang für die teilungsfähigen Zellen und ein Sammelplatz für teilungsfähigen Zellen dar, die wieder in den Zellzyklus eintreten können.

Diese Erkenntnis verschiedener Prozesse im Zellzyklus kann für die Krebstherapie von Nutzen sein [107] .
So können einerseits durch geeignete Applikation von Zytostatika diejenigen malignen Zellen, welche im Gegensatz zu den normalen Zellen keine Biorythmik aufweisen [96] , wirksamer getroffen werden.

Andererseits verhilft die Kenntnis möglicherweise zur Synchronisationstherapie in Form fraktionierter Bestrahlung [55, 151, 106, 116].

3.4. Strahlenbiologische Wirkung.

Die Bestrahlung biologischer Materie mit ionisierenden Strahlen wird zur Deutung der vielfältigen möglichen physikalischen und chemischen Mechanismen in verschiedene zeitliche Phasen der Strahlenwirkungen unterteilt. In der physikalischen Phase werden Moleküle durch die unmittelbare Wechselwirkung mit der Strahlung entweder nicht beeinflußt oder auf irgendeines der möglichen höheren Energieniveaus angeregt. Dabei hat man diskrete Anregungszustände zu berücksichtigen. Dieser Vorgang der Energieabsorption läuft in wässriger Lösung in einer Zeit von ungefähr 10^{-13} sec. ab.
In der physikalisch-chemischen Phase versucht das aus dem thermischen Gleichgewicht gebrachte System von angeregten Molekülen in der Wechselwirkung mit der Umgebung durch Energietransport und Umlagerungen von Atombestandteilen sich wieder zu stabilisieren. Bis zum Zeitpunkt, wo das thermische Gleichgewicht wieder hergestellt ist, spricht man von der physikalisch-chemischen Phase. Sie dauert in wässriger Lösung etwa 10^{-10} sec.
Danach liegen z.T. angeregte Moleküle und Radikale vor, die sich noch chemisch stabilisieren müssen.

Durch weitere Energieleitung und chemische Reaktionen wird das System schließlich in ein chemisches Gleichgewicht überführt, das Moleküle aufweist, die stabile Veränderungen gegenüber ihrem Ausgangszustand besitzen.

Diese Reaktionsstufe wird als chemische Phase bezeichnet. Sie dauert in wässriger Lösung etwa 10^{-6} sec.
Die Stoffwechselprozesse des biologischen Systems werden durch die veränderten Moleküle mehr oder weniger stark gestört.
Dabei treten biologische Veränderungen auf, die sich in Form von Mutation und/oder biochemischen Veränderungen der Stoffwechselprodukte manifestieren.
Diese biologische Phase kann einen Zeitraum von einigen Sekunden bis mehreren Jahren in Anspruch nehmen.
Die biologischen Schäden können sich dabei von submikroskopischen Veränderungen bis zur Entartung oder den Tod von Zellen erstrecken. Der Gesamtorganismus reagiert darauf durch Veränderungen, die möglicherweise nicht nachweisbar sind bis zu Schäden, die den Tod herbeiführen.
Man unterscheidet zwischen " direktem " und " indirektem " Effekt, um die Verhältnisse übersichtlich interpretieren zu können und die systematische Untersuchung der Strahlenwirkung zu erleichtern. Beim direkten Effekt tritt Energieabsorption und Primärschaden im gleichen Biomolekül auf.
Der indirekte Effekt beschreibt Strahlenschäden, die dadurch zum Bioradikal führen, daß angeregte Molekül der

Umgebung beispielsweise diffusible Wasserradikale, durch ihre Wechselwirkung mit ungeschädigten Biomolekülen diese erst in Bioradikale überführen.
Im allgemeinen überwiegt der indirekte Effekt in wässriger Lösung, kann aber auch in trockenen Substanzen nicht unberücksichtigt bleiben. In Zellen sind beide Effekte von gleicher Größenordnung [33].
Für die Strahlenbehandlung ist die Kenntnis der Strahlenwirkung auf Zellen von fundamentaler Bedeutung.
Der direkte Effekt führt vorwiegend über die Bildung von diffusiblen Wasserradikalen, wie $\dot{H}$, $\dot{OH}$ und e_{aq}^{-}, hydratisierten Elektronen, über die Reaktion mit Biomolekülen, beispielsweise den Nukleotiden der DNA, zu geschädigten Biomolekülen. Ebenso dürfte auch beim direkten Effekt letztlich die Schädigung der DNA zu den bestimmenden Strahlenwirkungen gehören.
Dabei führen Nukleotidschäden und Brüche der Wasserstoffbrücken möglicherweise zu Strangbrüchen, wobei Nukleotidsequenzen abgetrennt oder neu eingeführt werden können.
PUCK [118] berichtet, daß 4o rad ausreichen, um im Mittel einen Chromosomenbruch pro menschlicher Zelle hervorzurufen. Einzelstrangbrüche werden bei etwa 25o rad beobachtet [142].
Durch Repairmechanismen lassen sich die gesetzten Schäden der DNA teilweise wieder rückgängig machen.

Die Strahlenwirkung auf Proteine, wie z. B. verschiedene Enzymsysteme, kann zu deren Inaktivierung im Stoffwechsel führen. Gegenüber den Nukleinsäureschäden sind sie vermutlich von sekundärer Bedeutung.
Strahlendosen, die die DNA-Synthese signifikant verzögern, brauchen keine unmittelbar nachweisbare Wirkung auf säurelösliche Komponenten, Proteine oder Phosphoproteine [134] Phospholipide [152], neutrale Fette und Fettsäuren [108] oder cytoplasmatische RNA [152] zu haben.
Es läßt sich jedoch nicht ausschließen, daß einige Enzymsysteme, speziell Kinasen und Polymerasen der DNA-Synthese empfindlich gestört werden [14] .
Auch die Strahlenwirkung auf einige RNA-Komponenten, die den Stoffwechsel steuern, könnten Bedeutung erlangen.
Insgesamt führen die Schäden der Zellbestandteile zu zwei wesentlichen Änderungen der Zellfunktion, die weitgehend unabhängig voneinander sind, nämlich
1. zur Verminderung der " reproduktiven Integrität " und
2. zur Änderung der Zellzykluszeiten.

Unter reproduktiver Integrität [56] versteht man die Fähigkeit, Kolonien zu bilden. Die Strahlenwirkung zieht möglicherweise den Verlust der Zelle nach sich, in einem definierten Nährmedium - das sie in vivo vom umgebenden Zellverband geliefert bekommt - unter wiederholten Teilungen zur Zellkolonie herauszuwachsen.

Diese Eigenschaft ist für das Zellwachstum von grundlegender Bedeutung. Die Verzögerung der Zellzykluszeiten unter Bestrahlung ist davon weitgehend unabhängig [147] , und läßt den Schluß zu, daß ein Schaden zugrundeliegt, der anders geartet ist, als der Schaden zur Verminderung der Koloniebildungsfähigkeit. Die Verzögerung der Zellzykluszeiten zeigt sich empfindlich in der Mitoseverzögerung unter Bestrahlung.
Im folgenden soll auf die Beeinflussung der reproduktiven Integrität und die Änderung der Zellzykluszeiten eingegangen werden.

Die Verminderung der reproduktiven Integrität:

Trägt man in Abhängigkeit von der Strahlendosis in logarithmischen Maßstab den Bruchteil der Zellen auf, die noch in der Lage sind, Kolonien zu bilden, dann erhält man die sogenannte " Dosis-Effekt-Kurve " dieser Zellart unter den gegebenen Bedingungen.
Diese Kurve läßt sich charakterisieren durch D_0, die Dosis die notwendig ist, um im geradlinigen Teil der Kurve die Kolonienbildungsfähigkeit auf den e-ten (2,7-ten) Teil zu vermindern und n, die Extrapolationszahl, die angibt, um welchen Faktor die Zellpopulation unter den Annahmen vergrößert werden müßte, daß kein Erholungseffekt im Bereich der Schulter auftritt und daß dabei irgendeine beliebige Dosis D im geraden Kurventeil den gleichen Bruchteil der Population inaktiviert hätte. D_0 ist folglich ein Maß für die Strahlenresistenz der Zellpopulation, n ein Maß für die

Erholungsfähigkeit. Es zeigt sich, daß die reproduktive Integrität nach Bestrahlung - oder bei Einwirkung chemischer Agentien - von den folgenden Kriterien abhängig ist.

1. Von Zellmerkmalen: Zellart, Proliferationsphasen, Zellzyklusphasen.
2. Von Agenmerkmalen: Gesamtdosis, Fraktionierungsmodus, Strahlenqualität bzw. chemische Eigenschaften der Agentien.
3. Von Umgebungsmerkmalen: Medium und äußere physikalische Bedingungen.

Bei locker ionisierenden Strahlen bewegt sich die D_o in Abhängigkeit von der Zellart zwischen 5o und 2oo rad, n liegt zwischen 1 und 5o.
Ungefähr 1oo ooo rad sind nötig, um eine Zellkultur sofort abzutöten [35] .
Systematische Abhängigkeiten der Strahlenempfindlichkeit von der Tierspezies, dem Ursprungsorgan, der Malignität des Ausgangsgewebes oder Chromosomenzahlen sind nicht bekannt.
Die folgende Tab. 1 (nach TROTT 147) gibt einen Überblick einiger Zellarten.
Tab. 2 (nach TROTT) zeigt den Vergleich zwischen einigen normalen und malignen Geweben.
Mit zunehmenden LET - bis zu einem Wert von etwa 2oo KeV/$_\mu$ - nimmt die Wirksamkeit der Strahlen zu, indem i. a. sowohl D_o als auch n niedriger werden.
Von 1oo KeV/$_\mu$ an zeigt sich keine Erholungsfähigkeit mehr, d. h. n wird 1. Ab. 2oo KeV/$_\mu$ wird D_o wieder größer.

Soweit eine zusammenfassende Darstellung möglich ist, zeigt sich für die Abhängigkeit der Strahlenwirksamkeit von den Proliferationsphasen, Daß Zellen in Plateau-Phase i. a. strahlenempfindlicher sind als die entsprechenden Zellen in Log-Phase.

Tab. 1. Dosiseffektkurvenparameter (D_o und n) einiger Zellarten

Gewebe	Zellart	Strahlenart	D_o	n	Autoren	
Haut, Basalzellen der Epidermis		15o KV -Röntgenstr.	135 r	16	WITHERS	(1967)
		25o KV -Röntgenstr.	135 r	6o	EMERY	(197o)
Dünndarm, Kryptenzellen		2oo KV -Röntgenstr.	97 r	16o	WITHERS	(1968)
		2oo KV -Röntgenstr.	1o9 r	58	WITHERS u. ELKIND	(197o)
Ehrlich-Aszites-Tumoren,		2oo KV -Röntgenstr.	1o9 r	2,4	SILINI	(1962)
diploid tetraploid		2oo KV -Röntgenstr.	114	1o	HORNSEY	(1961)

Tab. 2. Dosiseffektkurvenparameter (D_o und n). Vergleich zwischen einigen normalen u. malignen Geweben

Gewebe, Zellstamm		Strahlenart	D_o	n	Autoren	
Zellen maligner Gewebe						
Cervix-Carcinom	HeLa S-3	23o KV -Röntgenstr.	96 r	2	PUCK u. MARCUS	(1956)
	HeLa S-3	2,5MeV -Röntgenstr.	15o r	2	BASES	(1959)
	HeLa S-3-3	55 KV -Röntgenstr.	131 r	1,3	LOCKART	(1961)
Malignes Melanom		25o KV -Röntgenstr.	1oo r	4o	BARRANCO	(1971)
Zellen normaler Gewebe						
Embryonale Lunge		23o KV -Röntgenstr.	166 r	2	PUCK	(1957)
Embryonale Leber		2oo KV -Röntgenstr.	119 r	2	DEWEY	(196o)
Amnionzellen (AV-2)		25o KV -Röntgenstr.	14o r	2	MORKOVIN	(196o)
Knochenmark (D-98/AG)		14o KV -Röntgenstr.	13o r	1o	ERIKSON	(1963)
Fibroblastische Zellen aus Haut		25o KV -Röntgenstr.	75 r	1,5	PUCK u. Mit.	(1957)
Milz und Ovar						

Die Abhängigkeit der reproduktiven Integrität von der Dosis in den verschiedenen Zellzyklusphasen, wurde von SINCLAIR 1968 - wie folgt - zusammengefaßt:

1. Generell sind Zellen in Mitose am empfindlichsten.
2. Wenn G_1 relativ lang ist, findet man meist am Anfang eine resistente Phase, gefolgt von einem Abfall der Überlebensrate, wenn die Zellen sich der S-Phase nähert. Das Ende der G_1 - Phase dürfte so empfindlich sein wie die Mitose.
3. In den meisten Zellarten steigt die Strahlenresistenz, während der S-Phase bis zu einem Maximum am Ende von S. Das ist in der Regel der resistenteste Teil des Zellzyklus.
4. In den meisten Zellarten ist die G_2 - Phase strahlenempfindlich, vielleicht so empfindlich wie die Mitose.

Die Abhängigkeit der reproduktiven Integrität vom Fraktionierungsmodus zeigt i.a. den sog. " Fraktionierungseffekt ": Fraktionierte Bestrahlung ist weit weniger wirksam, als Einzelbestrahlung gleicher Gesamtdosis.
Dieser Effekt ist auf die Erholungsfähigkeit der Zellen von sublethalen Strahlenschäden zurückzuführen; dies äußert sich im Schulterbereich der Dosiseffektkurve.
Besonders ELKIND [40] und Mitarbeiter haben diese Erholungsfähigkeit sorgfältig untersucht.
Der Fraktionseffekt ist abhängig von der Extrapolationszahl. Für n=1, z.B. Strahlenhöhen LET's tritt er nicht mehr auf.
Der Fraktionierungseffekt zeigt eine Abhängigkeit von der Änderung der Zellzykluszeiten durch Bestrahlung, die

zusammen mit der unterschiedlichen Strahlensensibilität der Zellen in den verschiedenen Zellzyklusphasen zu teilsynchronisierten Zellpopulationen führt.
Dadurch wird es verständlich, daß die reproduktive Integrität keine monotone Funktion der Zeit nach der jeweils letzten Bestrahlung sein muß. Es können Maxima und Minima auftreten, die für die Strahlentherapie bedeutend werden können.
Am Beispiel der Überlebensrate von chinesischen Hamsterzellen läßt sich die Größenordnung des Fraktionseffektes ermessen: Nach 2600 rad, in 5 Einzelfraktionen gegeben, kann die Überlebensrate um 1600 mal höher sein, als wenn die gleiche Dosis auf einmal appliziert wird [40] .
Die reproduktive Integrität ändert sich auch in Anhängigkeit von äußeren Bedingungen der Zellpopulation. Hierbei sind chemische Agentien und die Temperatur hervorzuheben.
Die Anwendung von Sauerstoff kann zu einer empfindlichen Beeinflussung der reproduktiven Integrität von Zellen führen, die normalerweise im hypoxischen Zustand vorliegen.
Die Ausnutzung dieses " Sauerstoff-Effektes " in der Strahlentherapie ist noch weitgehend umstritten und zum Teil ungeklärt. Vor allem HALL hat sich eingehend mit diesen Problemen befaßt.

Die Verzögerung der Zellzykluszeiten:

Die Verzögerung der Zellzykluszeiten führt zu einer empfindlichen Reaktion der Zellpopulation, die sich bereits nach 2o - 25 rad deutlich bemerkbar machen kann, nämlich der Mitoseverzögerung.
Bis zu Dosen von 1ooo rad läßt sich eine nahezu lineare Abhängigkeit von der Strahlendosis erkennen. Deshalb kann die Mitoseverzögerung durch einen Faktor charakterisiert werden, der die Teilungsverzögerung in min/rad angibt.

Tab. 3 zeigt die Werte für einige Zellstämme.

Zellstamm	Mitose- bzw. Teilungsverzögerung in min/rad nach Bestrahlung in					
	Mitose	frühe G_1	späte G_1	frühe S	späte S	G_2
chinesischer Hamster CH 24		0.3		0,2	0.3	0.4
chinesischer Hamster V 79	0.5	0.44	0.3	0.51	0.71	0.4
	0.3	0.12	0.24	0.31	0.42	0.28
HeLa S3	0.9		0.3	0.7	1.2	1.3
		0.1	0.3	0.64	0.83	0.6
menschliche Nieren T			1.0	1.2-1.5		1.5
L-Zellen						
LP-59		0.5		1.2		1.3
L 6o T		0.47		0.8	2.3	2.3
LP-59		0.73		2.2		2.6

Abb. 2 verdeutlicht die Abhängigkeit der Mitoserate von der Zeit nach Bestrahlung für verschiedene Einzeldosen. Es läßt sich erkennen, daß für 8o rad noch keine Verminderung der reproduktiven Integrität, durch Zelltod einige Stunden nach Bestrahlung, nachzuweisen ist, da die Gesamtzahl der Mitosen für diese Dosis, über den Zeitraum gemittelt, den gleichen Wert behält.

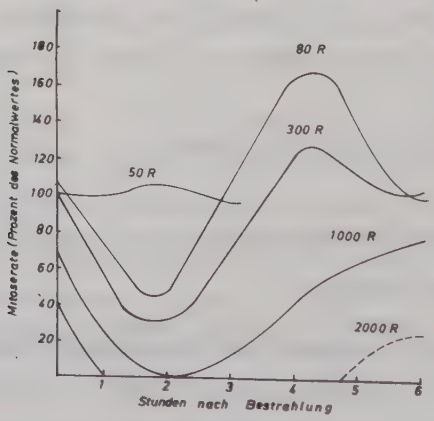

Abb. 2

Beobachtungen haben gezeigt, daß bestrahlte Zellen, die ihre Koloniebildungsfähigkeit verlieren, zum größten Teil erst im zweiten bis vierten Zellzyklus den Zelltod erleiden.
Für die Mitoseverzögerung bei Dosen bis 3000 rad erscheinen drei Effekte beteiligt zu sein:

1. Eine Verlängerung der G_1 - Phase.

2. Eine Verlängerung der S - Phase.

3. Ein temporärer Block in G_2. [147]

3.5. Wirkungsmechanismus der Zytostatika:

Die zytostatische Therapie maligner Tumoren hat in den letzten Jahren, dank neuer Fortschritte, an Bedeutung gewonnen. [71, 13]
Die Therapie maligner Geschwülste mit Zytostatika wird oft mit der Antibiotikatherapie der Infektionskrankheiten verglichen. Der Unterschied besteht darin, daß bei der Infektionsbehandlung der von außen in den Körper eindringenden Erreger selektiv ausgeschaltet wird, während die Therapie des Krebses gegen unbekannte Faktoren gerichtet ist. [112]
Deshalb ist das Ziel der Zytostatika der Zerstörung des neoplastischen Gewebes und nicht die Zerstörung der Faktoren, die das Wachstum auslösen: Zytostatika sind tumorhemmende Chemotherapeutika.
Da der Krebs keine einheitliche Diagnose erlaubt, sondern Unterschiede in der Enddifferenzierung, im Grad der Selbständigkeit bei verschiedenen Tumorarten und im Stoffwechsel [65] , ist das gleichartige Ansprechen der verschiedenen Malignome auf ein bestimmtes Zytostatikum nicht zu erwarten.
Daher werden in der Klinik verschiedene zytostatische Pharmaka angewandt, die in folgende Gruppen eingeteilt werden. [112]

a. Alkylierende Substanzen.

b. Antimetabolite.

c. Alkaloide

d. Antibiotika

e. Hormone und Enzyme.

Die Zytostatika können auf verschiedene Weise in den Zellstoffwechsel eingreifen: Sie vermögen teilweise die DNA-Synthese zu hemmen, die einzelne Schritte der Transkription oder Translation zu stören und bewirken eine Änderung des Nukleinsäure-, Protein-, speziell des Enzymstoffwechsels.
Alkylierende Substanzen wirken allgemein hemmend auf das Zellwachstum. Sie sind von allen Zytostatika am reaktionsfähigsten und können infolge ihrer stark unterschiedlichen Struktur fast allen Zellbausteinen in Wechselwirkung treten. Es läßt sich jedoch vermuten, daß der direkte Angriff auf die DNA von größter Bedeutung ist [94, 17] .
Antimetabolite sind Purin- und Pyrimidin-Basenanaloge, die anstelle der natürlichen Bausteine in die DNA und/oder RNA eingebaut werden können und in letzter Konsequenz i.a. eine Hemmung des Zellwachstums bewirken.
Alkaloide wirken hauptsächlich als " Mitoseblocker ", indem sie die Spindelbildung verhindern. Es sind stickstoffhaltige basische Verbindungen, die in Pflanzen vorhanden.

Sie enthalten als Grundgerüst verschiedene heterozyklische Ringe.
Antibiotika sind Stoffwechselprodukte von niederen Pilzen oder Bakterien, i.a. bakterizid oder bakteriostatisch wirken. Bei den meisten Zytostatika dieser Gruppe wird über den Angriff auf die DNA in der Transkription eine drastische Hemmung der RNA-Synthese herbeigerufen.

Die Abb. 3 (nach Habers 62) zeigt den Eingriff verschiedener gebräuchlicher Antibiotika, in den Nukleinsäurestoffwechsel.

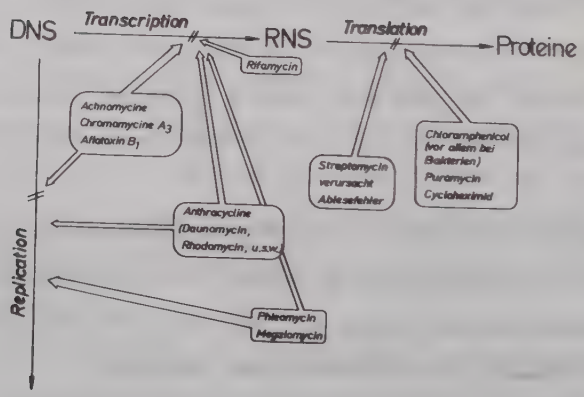

Abb. 3

Hormone sind Verbindungen sehr unterschiedlicher Struktur, Steroide und Proteine.
Sie werden von den endokrinen Drüsen sekretiert und steuern die Proteinsynthese, indem sie in die Regulationsmechanismen eingreifen.
Ihre zytostatische Wirkung bestehen darin, daß sie die Bildung tumorspezifischer Proteine hemmen.
Ähnliche Effekte können durch Enzyme hervorgerufen werden.

Die folgende Übersicht (Tabb. 4) zeigt die wichtigsten Vertreter der einzelnen Gruppen, die klinisch zum Einsatz kommen.

Im folgenden soll jede Gruppe der Zytostatika jeweils an einem Beispiel behandelt werden.

Tabb.4. Übersicht über die wichtigsten zytostatisch aktiven Pharmaka

Gruppe	Untergruppe	Pharmaka	Synonyma
a.Alkyl-antien	1.Stickstoff lostderivate	Chlormethine	N-Lost,Dimitan,Dichloren
		Trichlormethin	Trimitan,Sinalost,NH_3
		Zyklophospham.	Endoxan,Zytosan,Zyklophos
		Melphalan	Alkeran,Sarkolysin
		Chlorambucil	Leukeran
	2.Äthylenim-ine	Thio-Tepa	Thiophosamid,TSPH
		Tretamine	TEM,Triäthylenmelamin
		Triaquanum	Tremimon,Bayer 3231
	3.Sulfonsäure-	Busulfan	Myeleukon,Myleran
b.Antime-tabolite	1.Folsäureant-agonisten	Methotrexate	Amethopterin,Methotrexat
		Aminopterin	Antifolsäure,4-Aminofols.
	2.Purinantag.	Mercaptopurin	6-MP,Leukopurin,Mercapurin
	3.Pyrimidinant.	Flururacil,FUDR	5-FU,Flurazile,Fluril
		Azauracil	Ribo-Azaurazil
c.Alkaloide	1.Podophyllin.	SP-I,SP-G Sand.	Proresid
	2.Kolchizinder	Cholchicin	Condylon,Demecolcin, Cholchamin
	3.Vinca-rosea-AL	Vinkristinum	Vinkristin,Vinblastin
d.Antibio-tika	-	Meractinomyzin	Actinomyzin,Daktinomyzin
		Mitomycin C	-
		Cactinomyzin	Actinomycin C,Sanamycin
e.Hormone	1.Östrogene	Fosfestrolum	Zytonal,Honvan,Phosphoestr
	2.Androgene	Androsteron	-
	3.Glukokorti-koide	Prednison	-
f.Fermente	-	L-Asparaginase	-

a. Alkylantien am Beispiel Zyklophosphamid.

Zyklophosphamid, ein Derivat des Stickstofflosts, ist chemisch sehr stabil und zeigt sich in Vitro gegenüber zahlreichen experimentellen Tumoren hochaktiv.
Seine Allgemeintoxizität ist im Vergleich zu den anderen Stickstoffverbindungen stark herabgesetzt.[16]
Die beiden wichtigsten Merkmale der Zyklophosphamide sind: Wirkung und Zellzyklus und die später eintretende Nebenwirkung. [1o]
Im allgemeinen üben sie ihre Wirkung über die Bildung positiv geladener Kohlenwasserstoffradikale auf nukleophile Verbindungen und andere Molekülgruppen, wie Sulfhydryl-Amino-, Carboxyl- und Phosphatverbindungen aus. [99]
Die DNA gilt als die empfindlichste Stelle in der Zelle, auf die Alkylantien ihre Wirkung ausüben. [98, 151, 55,99,21]
BROOKES u. LAWLEY [17] zeigten, daß bestimmte Teile der DNA bevorzugt alkyliert werden:
Es handelt sich dabei um das Stickstoffatom N7 in Guaninmolekül, das alkyliert wird. Durch die Bindung des Alkyklrestes (R) an das Guanin kommt es zu einer Labilisierung der Molekülstruktur. Dadurch läßt sich das alkylierte Guanin leichter aus der Nukleinsäure herauslösen. [99]
Der DNA-Strang enthält dadurch fehlende Information, die möglicherweise zu einer Hemmung der DNA-Synthese führen kann. [17]
Diese Vorgänge betreffen monoalkylierende Substanzen,

Die in der Therapie angewandten Alkylantien besitzen mehrere alkylierende Gruppen, wie z.B. das Endoxan. So können z.B. zwei Guanin-Basen durch den Alkylrest (R) alkyliert werden. Sie schieben sich zwischen die DNA-Doppelhelix ein. Abb. 4 (nach COONORS 26) zeigt schematisch diese Verbindungen.

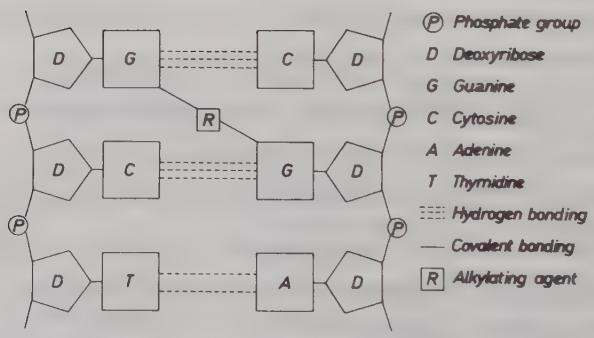

Abb. 4

Es kommt zur Vernetzung der beiden DNA-Stränge an diese Stelle. Sie können sich bei der Verdopplung in der S-Phase nicht voneinander lösen. Dadurch tritt die Hemmung der DNA-Synthese ein. [17] Eine Konsequenz dieser DNA-Synethese-Hemmung ist die Blockierung der Zellteilungsvorgänge, die zu einer Hemmung des Übergangs der G_2-Phase in die Mitose führen kann [99] .
Abb. 5 (nach MAASS u. SCHULZE 99) zeigt das in einem Zellzyklus eines Ehrlich-Aszites-Karzinoms.

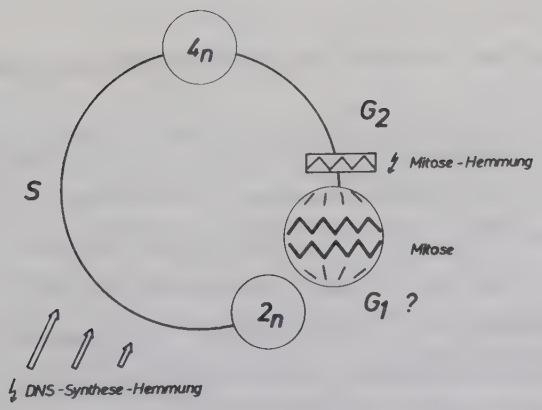

Abb.5

Außer ihrer Wirkung auf die Guanin-Basen können die Alkylantien auch die Enzyme der DNA angreifen. Sie verhindern die Phosphorylisierung durch ATP, die Atmung [151] und hemmen möglicherweise die Glykolyse [75, 151] , was nach Einwirkung der Alkylantien auf die Abnahme des NAD zurückgeführt werden kann [75] . Insgesamt führen sie zur Hemmung der Proteinsynthese, der Mitose und zur Bildung von Mutationen, die sich in Chromosomenbrüche und durch unregelmäßige Anhäufung von Chromatin in den proliferierenden Zellen zeigen [151] .

b. Antimetabolite

Antimetabolite sind Substanzen, die nach dem Prinzip der kompetitiven Hemmung in die Nukleinsäure- oder den Eiweisstoffwechsel eingreifen [112] .
Ein Beispiel ist der klinisch anwendbare Pyrimidiantaginist 5-Fluoruracil.
5-FU wird in die RNA anstelle von Uracil, nicht jedoch in die DNA anstelle von Thymin eingebaut (Heidelberger, Hitchings). Das führt zur Störung der Matrizeneigenschaft der RNA.
Dies ist jedoch nicht der wesentliche Effekt für die zytostatische Wirkung. Nach HEIDELBERGER [72] besteht der wichtigste biochemische Effekt in der Blockierung der Thymidinsynthetase während der Methylierung.
Auf Grund experimenteller Untersuchungen konnte dabei der folgende Wirkungsmechanismus nachgewiesen werden.

5-FU wird über 5-F-d-Uridin enzymatisch in 5-F-d-UMP übergeführt und zur DNA-Synthese bereitgestellt. Im Gegensatz zu dUMP läßt es sich jedoch nicht in C5 methylieren, so daß kein dTMP zur DNA-Synthese bereitgestellt werden kann. Dies führt zu einer drastischen Hemmung der DNA-Synthese. [74, 72, 62, 110, 22]
Trotz der Hindernisse bei der Anwendung von 5-FU, wie der Mangel an Selektivität und toxischer Nebenwirkungen, eröffnet die Behandlung von inoperablen Tumoren mit 5-FU und Strahlen einen neuen Trend in der Krebstherapie. [72]
5-FU kann auch im Zusammenhang mit strahlensensibilisierenden Substanzen - wie z.B. 5-BU - in der Synchronisationstherapie eingesetzt werden [44] .

c. Alkakloide

Am Beispiel das Podophyllinderivat Proresid. Die Podophylline sind antimitotische Substanzen, die zwei Wirkungen auf die Zelle ausüben: Die Hemmung der Prophase in der Zellteilung und die als " radiomimetic poisons " bezeichnete Wirkung (Spindelgifte), die eine Hemmung in der Metaphase darstellt [2, 27] . Die Spindel wird während der Metaphase gebildet, wo die verdoppelten DNA-Stränge von den jeweiligen Polen angezogen werden. Wird dann das Podophyllum injeziert, so wird der Eintritt in die Mitose nicht beeinträchtigt, jedoch bleibt die Zellteilung in der zweiten Hälfte der Metaphase stehen [139] . Auf diese Weise kommt es zu einer Anhäufung von arretierten Metaphasen in einem Zellverband,

die die mitotische Zellteilung hemmen [139] . Podophyllinderivate gehören zu den strahlensensibilisierenden Substanzen [105, 23] .
HUBACHER [78] hat einen additiven Effekt der Strahlen mit Proresid bei der Behandlung von Mamma-Ca beobachtet. Die Resultate beider Therapeutika deuten auf eine Verbesserung hin.

d. Antibiotika

Am Beispiel Actinomycin D. Actinomycin D ist das erste kristallisierte aus dem Streptomyces hergestellte Antibiotikum, das von WAKSMAN u. WOODRUFF isoliert wurde.
In bakteriellen Kulturen und Zellkulturen hemmt Actinomycin D die RNA-Synthese [19, 97, 121, 140] .
Die Hemmung der RNA-Synthese scheint aber von sekundärer Bedeutung zu sein [121] . Der eigentliche Effekt ist in der DNA selbst zu suchen. Erst die Folge ist die Hemmung der RNA-Synthese [41, 121] .
In Vitro wurde eine Verbindung von Actinomycin D mit der DNA beobachtet [85] . Der DNA-Actinomycin D Komplex beruht auf der Verbindung mit der reaktionfreudigen Base Guanin [121]
Außerdem hemmt Actinomycin D die Bildung mancher Enzyme, die für die Atmung und die aerobe Glykolyse notwendig sind. Diese Hemmung macht sich auch bemerkbar in der Form gestörte DNA-Funktionen, also Hemmung der DNA-Synthese und damit

Hemmung der Proteinsynthese 85, 97 .
Actinomycin D zeigt auch mit den Strahlen einen additiven Effekt 41 . Er gilt als eine strahlensensibilisierende Substanz 5, 1o6, 29 .
Die Anwendung der Zytostatika in der Klinik ist mit folgenden Problemen verknüpft: Die Dosierungsart, die Resistenzentwicklung und die toxischen Nebenwirkungen.
Es gibt zwei Formen der Dosierung, die Langzeittherapie und die Stoßtherapie 1o1 . OBRECHT u. MEYTHALER 1o1 neigen zur Langzeittherapie mit täglichen kleinen Dosen, um das Wachstum des Tumors unter Kontrolle zu halten.
DRUCKERY 37 neigt dagegen zur Stoßtherapie mit hohen Dosen und in gleichbleibenden Zeitabständen. Er geht von der Vorstellung aus, daß der therapeutische Effekt stärker wird und die Gefahr der toxischen Nebenwirkung und der Resistenzentwicklung vermindert wird.
Das zweite Problem ist die Resistenz. Es handelt sich um Wirkungslosigkeit oder das Nichtansprechen auf Chemotherapie 6o . Es gibt drei Ursachen der Resistenz: Mangel an wirksamen Substanzen oder natürliche Resistenz der Tumoren, Mangel an Unterschiedlichkeit von gesunden und kranken Geweben und die Entwicklung drogenresistenter Stämme durch aufeinander folgende Mutationen. Wichtig für die Resistenzentwicklung ist außerdem die unterschwellige Dosierung.
Zu niedrige oder " verzettelte " Dosen führen nach experimentellen Versuchen zu einer Resistenzenzwicklung 37, 6o .
Damit hat die Applikationsform " Stoßtherapie " geringere Resistenzentwicklung und möglicherweise besseren therapeutischen Effekt 67, 37 .

Die meisten in der Klinik angewandten Zytostatika haben eine relativ ungenügende Selektivität, d.h. der therapeutische Effekt schädigt nicht nur die Tumorzellen, sondern auch die gesunden Zellen [93].

Bei Anwendung der Zytostatika muß man damit rechnen, daß das Auftreten unerwünschter toxischer Nebenwirkungen unvermeidlich ist. Die Nebenwirkungen sind allgemein: Leukopenie, Thrombopenie hämorrahgische Enteritis, Haarausfall, Übelkeit, Neuritis und Zystitis. Sie sind unterschiedlich und vom Patienten, Zytostatikum und der Dosishöhe abhängig.

Der Erfolg der zytostatischen Therapie beruht auf zwei Prinzipien: [83] : Eine Bedingung, die möglichst erfüllt werden soll, ist die Vernichtung der Tumorzellen. Das zweite ist die Schaffung möglichst günstiger Verhältnisse für die Behandlung der Malignome, einschließlich der Kombinationstherapie mit Zytostatika selbst oder mit ionisierenden Strahlen.

3.6. Wirkungsweise der Kombination von Zytostatika und ionisierenden Strahlen:

In zahlreichen Tierexperimenten wurde der Wirkungsmechanismus von Zytostatika und ionisierenden Strahlen untersucht [12, 41, 13o, 123, 3o, 113, 151].
Die unterschiedlichen Meinungen über experimentelle Untersuchungen und klinische Erfahrung machen die Problematik deutlich.
Als wesentliche Erkenntnis für den gezielten Einsatz der kombinierten Therapie dürfte die Tatsache zu werden sein, daß die meisten alkylierenden Substanzen ähnliche Dosiseffektkurven für die reproduktive Integrität von Zellen in vitro aufweisen wie ionisierende Strahlen selbst. Deshalb läßt sich ihre wachstumshemmende Wirkung ebenso durch die beiden Werte Do und Extrapolationszahlen charakterisieren. Die folgende Tabelle (Tabb.5 nach TROTT 147), zeigt diese Werte für einige gebräuchliche Zytostatika.

Pharmakon	Expositionsdauer	D_o (µg/ml)	n
Vinblastinsulfat	3 h	o,o85	2,4
Vincristinsulfat	3 h	o,o28	1,2
Colchizin	3 h	o,o2	4,9
Stickstofflost	3o min	o,36	1,6
Senfgas	5 min	o,24	2,7
Uracillost	3o min	1,7	8,o
Actinomycin D	3o min	o,12	1,7
Cycloheximid	3 h	2oo	2,1
Puromycin	3 h	2oo	3,1
Hydroxylamin	1 h	11o	6,4

Tabb. 5

Ebenso wesentlich für den gezielten Einsatz der kombinierten Therapie dürfte die Kenntnis der Ausnahmen für diese Regel sein. Beispiele sind Degranol und Antibiotika [147]. Der Wirkungsmechanismus beider Therapeutika kann nur über die Erkenntnisse der modernen Forschung auf dem Gebiet der Zellkinetik und des Zellstoffwechsel verstanden werden.

Das Schema in Abb. 6 (nach NITZE 113) zeigt allgemein die zyklusabhängige Wirkung von ionisierenden Strahlen und Zytostatika.

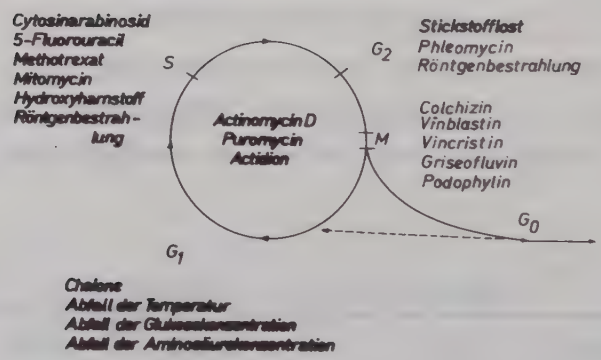

Abb. 6

Pharmaka, die in allen Zyklusphasen wirksam sind, stehen innerhalb des Zyklusses. Strahlen und Zytostatika, die außerhalb der Zyklusphasen stehen, sind jeweils auf bestimmte Phasen wirksam.

Außerdem sei noch der Hinweis über die Wichtigkeit der Nukleinsäure- bzw. des DNA-Stoffwechsels zu erwähnen. Nukleinsäuren sind für die Wirkung der Zytostatika und der Strahlen die empfindlichste Stelle in der Zelle [151, 12, 55, 42].
Möglicherweise spielen sich die Mechanismen der meisten Zytostatika und Strahlen an diesem Abschnitt der Zelle ab.

Das Schema in Abb. 7 (nach VERMUND u. GOLLIN [151] modifiziert) zeigt die möglichen Angriffspunkte einiger Zytostatika und Strahlen auf einzelne Stufen der DNA-Synthese:
z.B. auf die DNA-Basen, Enzyme wie Kinasen und Polymerasen und auf den DNA-Strang selbst.

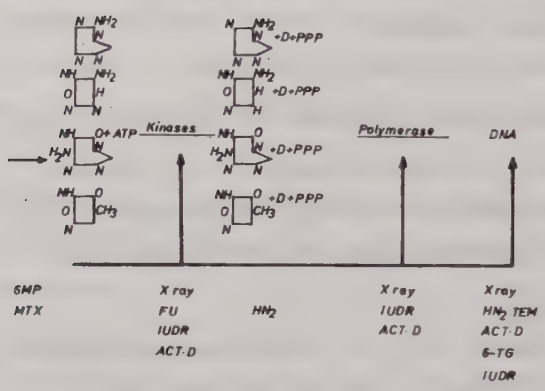

Abb. 7

Die Zyklusphosphamide (Endoxan, Cytoxan) üben ihre Wirkung auf die DNA aus. Sie arbeiten, im Gegensatz zu den ionisierenden Strahlen, aktiv während der Interphase wie auch während der Mitose [55]. Neben der zerstörenden Wirkung auf die Zellen, kann der ionisierende Effekt Veränderungen in den Nukleinsäuren und in den Enzymen verursachen [55]. Ein Verstärkungseffekt der Strahlen und der Zyklophosphamide gemeinsam könnte in der Interphase, S-Phase, G_2-Phase und während der Mitose zu erwarten sein. Die Zellen, die nach der Wirkung von

Cytoxan teilsynchronisiert in die G_2-Phase laufen, werden dann effektiver durch die zusätzliche Bestrahlung in der G_2-Phase zerstört [99].
Dieser überadditive Effekt konnte durch MAASS u. SCHULZE nach einer autoradiographischen Untersuchung belegt werden, indem sie einen G_2-Block nachgewiesen haben, der für die Hemmung der Zellteilung offenbar der empfindlichste Anteil ist und damit das empfindlichste Kriterium für die Wirkung von Zytostatika und Strahlen.
5-FU hemmt kompetitiv die Thymidinsynthetase, Uracil kann nicht mehr zu Thymin umgebaut werden [72]. Der überadditive Effekt von 5-FU und Strahlen beruht darauf, daß 5-FU die Zellen möglicherweise sensibilisiert und damit die Strahlenwirkung verstärkt [151, 113, 44].
HABERS [61] beobachtete in Ehrlich-Aszites-Karzinom nach einer Kombination von 5-FU und Bestrahlung eine Unterdrückung des Umbaues von Uracil in DNA-Thymin. Damit führt 5-FU zu einer Labilisierung des DNA-Moleküls, das dadurch leichter nach einer zusätzlichen Bestrahlung geschädigt wird [131].
Das Prinzip der Sychronisation von Tumorzellen wurde durch NITZE u. GANZER [46] beschrieben. Grundsätzlich wachsen die Zellen asynchron, da sie in einem Zellzyklus zufällig verteilt sind. Die Radiosensibilität ist besonders stark im Übergang der G_1-Phase in die S-Phase und in der G_2-Phase (SINCLAIR, 1968 135).
Gelingt es, die Zellen durch Langzeitapplikation von 5-FU in der S-Phase aufzuhalten, so entwickeln sie sich zu Beginn der S-Phase an. Wird dann 5-FU abgesetzt, so laufen sie gemeinsam durch die S- und G_2-Phase. Wird zu diesem Zeitpunkt besonders in der G_2-Phase bestrahlt, so muß die Strahlenwirkung größer sein als bei asynchron wachsenden Zellen. Dadurch erreicht man einen zusätzlichen überadditiven Effekt nach Kombination von 5-FU mit Strahlen.

Actinomycin D kann überall im Zellzyklus angreifen und hemmt die RNA-Synthese [121] . Nach Applikation von ACT.D und Bestrahlung wurde in Ehrlich-Aszites-Tumorzellen zusätzliche Störung der RNA-Synthese beobachtet, wie der Vergleich zeigt: 2o % mit ACT.D allein und 73 % nach Bestrahlung und ACT.D [62] . Die ionisierenden Strahlen führen zu einer Retention des ACT.D in Tumorzellen, die ohne zusätzliche Bestrahlung die ACT.D-Dosis nicht vollständig absorbieren können. Dies führt ebenfalls zur Wirkungssteigerung durch kombinierte Therapie [41, 62] . Ein Sensibilisierungseffekt von ACT.D wurde durch ELKIND beschrieben. Beim Ehrlich-Aszites-Tumor, der mit ACT.D und Bestrahlung behandelt wurde, fand man gegenseitige Beeinflussung in der S-Phase [42] . ACT.D kann die DNA-abhängige Proteinsynthese verhindern und die Zellen in einer strahlenempfindlichen Phase festhalten [47] . RANNINGER [12o] vermutet daher, daß der kombinierte Effekt verstärkt wird, wenn die Bestrahlung in einer sensiblen Phase erfolgt.

Durch das Podophyllum Proresid wird die Zellteilung in der Metaphase unterbrochen [47] .
Ein synergistischer Effekt durch Proresid und Strahlen wurde im Tierversuch gefunden [58] . Die rückläufige Strahlenempfindlichkeit wird durch die Kombination mit Proresid kompensiert [159] . Proresid wird auch in die Liste der strahlensensibilisierenden Substanzen eingeordnet [1o6, 44] .

Die im Schrifttum beschriebenen experimentellen Untersuchungen über die kombinierte Therapie sind vielfältig und unterschiedlich bewertet worden.
Einige Autoren stehen dieser Methode nach ihrer Erfahrung negativ gegenüber [123, 148] , andere befürworten sie [55, 152, 113, 8o, 84, 38, 13o] .
Die Beurteilung der nach Tierexperimenten gewonnenen Befunde erfolgt meistens nach folgenden Kriterien:
Das Verhalten des Blutes, die Allgemeinverträglichkeit, die Remission der Tumormasse, die Metastasenquote und vor allem die Überlebenszeit [32, 124]. Außerdem sind für die Kombinationstherapie zwei Applikationsarten, die sowohl für die Tierexperimente als auch später für die Klinik als Verabreichungsmodus wichtig sind.
SCHNEIDER [13o] unterscheidet die konsekutive Form, bei der die Zytostatika und die Strahlen nacheinander appliziert werden und die simultane Form, bei der beide Therapien gleichzeitig verabreicht werden.
Das Endresultat einer experimentellen Untersuchung hängt außerdem von vielen weiteren Faktoren ab: Die Art des Tumors, Alter des Versuchstiers, Art und Rhythmus der Dosierung von Zytostatika und Strahlen und dem Allgemeinzustand des Organismus [13o] .
DERS [32] berichtet über den additiven Effekt mit halber Dosis von N-Oxydlost und Röntgenstrahlen am Yoshida-Sarkom. Er begründete das Zustandekommen der Addition damit, daß beide Therapeutika den gleichen Wirkungsmechanismus aufweisen.

RINGLEB [123] fand beim Crocker-Sarkom 18o der Maus, daß die Ergebnisse der Kobinationsbehandlung mit Endoxan, Proresid, 5-FU und Natulan mit Röntgenstrahlen die alleinige Bestrahlung nicht erreichen. Er begründet die Ergebnisse mit dem antagonistischen Effekt beider Therapeutika.

SCHNEIDER [13o] fand beim Yoshida-Sarkom und Walker-Carzinosarkom, daß die Kombinationsbehandlung mit vorausgegangener Bestrahlung und nachfolgender fraktionierter Endoxandosis bessere Ergebnisse aufweist als die alleinige Bestrahlung. Er glaubt, daß der additive Effekt auf Teilmechanismen beruht, sich aber nicht auf Heilungsquote und Überlebenszeit auswirken muß. Er beweist, daß die konsekutive Applikationsform besser, als die simultane ist.

EALKIND [42] fand bei chinesischen Hamsterzellen, daß die Kurve der Kombinationsbehandlung mit N-Lostpräparat und Bestrahlung keine neue Ergebnisse brachte, da beide Therapeutika unabhängig voneinander wirken und sich gegenseitig in ihrem Effekt nicht ergänzen. Er fand aber, daß die Kombinationsbehandlung mit ACT.D und Bestrahlung im Gegensatz zu N-Lost eine Überaddition zeigt, da ACT.D anscheinend eine Anhäufung der Zellen in G2 verursacht, so daß die Strahlen in der G2-Phase effektiver wirken. Beide Therapeutika ergänzen sich also gegenseitig.

SINCLAIR [136] zeigte in chinesischen Hamsterzellen eine Über-Addition beider Therapeutika Hydroxyurea und Strahlen. Er erklärte das Zustandekommen dieses Effektes so, daß

das Chemotherapeutikum seinen zytostatischen Effekt in der S-Phase hat, während die G_1- und G_2-Phasen und die Mitose unbeeinflusst bleiben. So würden auf diese Weise die Zellen in dieser Phase durch die Bestrahlung stärker getroffen.

WODINSKY und SWINTARSKI [16o] beobachteten eine Zunahme der Überlebenszeit bei der Behandlung der Leukämie der Maus mit Hydroxyurea und Co^{6o} - Bestrahlung gegenüber den Ergebnissen jedes Agens allein. Er erklärte den überadditiven Effekt damit, daß nach vorheriger Applikation von Hydroxyurea der Einbau von Thymidin in die DNA gestört wird, so daß eine Anhäufung von Zellen in der G_2 - Phase stattfindet, die erfolgreicher bestrahlt werden kann.

GOLDENBERG [48] berichtet, daß niedrige Einzeldosen bei Kombination eher zu überadditiven Effekten führen als hohe Dosierung.

Einer der in der klinischen Praxis wichtigsten und gleichzeitig umstrittensten Sensibilatoren ist Sauerstoff. Die Ursache ist in der Hypoxie von Tumorzellen zu sehen.

BERRY [12] fand bei der kombinierten Behandlung von Hela-Zellen mit Methotrexat und Bestrahlung, daß die Kurve der alleinigen Bestrahlung besser ist als die der Kombinationsbehandlung. Er vermutet, daß die strahlensensibilisierenden Methotrexate deshalb ihre Wirkung nicht voll ausgenützt haben, weil die Zellen hypoxisch sind.

Den Sauerstoffeffekt in Tumorzellen behandelten viele Autoren [122, 24, 44 56, 55 64] .
HALL [64] schreibt 1967 nach einer Reihe von Untersuchungen: " We suggest that the oxygen effekt is unimportant in clinical radiotherapy and has been, in fact, something on a red herring ".
GRAY [56] fand, daß Zellen mit geringerer Sauerstoffversorgung eine Resistenz gegen Bestrahlung zeigen. Der Effekt der ionisierenden Strahlen (mit LET bis 15o KeV/μ) wird eindeutig verstärkt, wenn die Tumorzellen vorher zusätzlich unter Sauerstoffdruck stehen [44] . Wegen der hohen Kosten und der Ungeklärtheit wird die Sauerstofftherapie i.a. nicht angewandt. Das Problem der Reoxygenierung von hyoxischen Tumorzellen wurde jedoch in letzter Zeit wieder aktuell [146] . Der Gedanke geht davon aus, hypoxische Zellen in eine günstige Stoffwechsellage zu bringen, d.h. sie zu reoxygenieren, so daß sie in eine Proliferationsphase gelangen, in der die Strahlenempfindlichkeit verstärkt wird. Neben allgemein sensibilisierenden Substanzen kann die kombinierte Therapie auch die phasenabhängige Sensibilität der Zellen ausnutzen.
MONESI [1o9] beobachtete die Strahlensensibilität während des Zellzyklus bei der Maus. Wenn die Tumorzellen synchronisiert werden könnten, um sie gleichzeitig in eine radiosensible Phase zu bringen, würde der Radioeffekt ohne Zweifel effektiver sein [55] .
Kenntnisse über den Zellzyklus vermitteln neue Entwicklungen in der Synchronisationstherapie. SINCLAIR u. MORTON fanden

bei chinesischen Hamsterzellen, daß die ionisierenden Strahlen in der G2-Phase empfindlicher sind als in der S-Phase. Auch DEWEY u. HUMPHREY [34] wiesen nach, daß die G1-Phase und S-Phase relativ radioresistent sind und die G2-Phase radiosensibel ist. Auch hypoxische Tumorzellen könnte man in die G2-Phase bringen, wenn man für diese Zellen ein günstiges Stoffwechselmilieu unter Sauerstoffkonzentration ermöglicht [41, 146, 144, 157] .

Die im letzten Abschnitt dargestellten Auszüge über die experimentellen Meinungen einiger Autoren zur Kombinationsmethode sind unterschiedlich und gehen stark auseinander. Sir OLIVER SCOTT hat 1960 " at the Carmel Conferende " die Problematik experimenteller Resultate der Kombinationsbehandlung erörtert. BERRY [12] weist daraufhin, daß diese von SCOTT vorgenommenen Andeutungen Vergleiche der Strahlenbehandlung mit Zytostatika auch heute von Bedeutung sind.

Zytostatika und Strahlen haben sicher gemeinsame Effekte aber auch unterschiedliche Wirkungen.

BARTH [7] hat die übereinstimmenden Wirkungen wie folgt dargestellt:

1. Störung im zellulären Eiweißsstoffwechsel.
2. Hemmung der DNA-Synthese.
3. Hemmung der mitotischen Zellteilung.
4. Zytostatika und ionisierende Strahlen sind am stärksten in der Proliferationsphase wirksam.

5. Die fraktionierte Applikation beider Therapeutika bewirken eine erhöhte Selektivität, d.h. Zunahme des therapeutischen Effektes bei Verminderung der toxischen Nebenwirkungen.
6. Sie haben gemeinsame Nachteile: Immunsupresion und andere Nebenwirkungen.

Die unterschiedliche Wirkung der Zytostatika und Strahlen ergibt sich aus der Verteilung der Elementarvorgänge und der Applikationsform [7] .:

1. Unter der Verteilung der Elementärvorgänge versteht man dabei:
   a. Die ionisierenden Strahlen und die chemischen Prozesse der Zytostatika verteilen sich im Gewebe unterschiedlich.
   b. Die Stoffwechselprodukte, die durch die Wirkung beider Therapien entstehen, sind unterschiedlich.
   c. Die zeitliche Einwirkung der ionisierenden Strahlen ist kurz, die der Zytostatika ist langfristig.
   d. Ionisierende Strahlen können unbegrenzt mit allen biologischen Bausteinen wechselwirken, Zytostatika können dies i.a. nicht.
2. Zur Applikationsform: Die Behandlung kann konsekutiv oder simultan erfolgen. Während die konsekutive Form weitgehend von vielen Autoren erwünscht wird [13o, 9o, 25] , wird die simultane Form abgelehnt [7, 13o] .

Die zeitliche Kombination ist mit der Verträglichkeit verknüpft, die von der Art des Chemotherapeutikums, der Dosis der Strahlen, der Gesamtdosis beider Therapeutika

der zeitlichen Verteilung und der Empfindlichkeit des Gewebes abhängt [7].

Wegen dieser Unterschiede ist die kombinierte Radio-Chemotherapie sinnvoll [12, 18], und kann dem jeweiligen Problem angepaßt werden.

BERRY [12] wies daraufhin, daß eine effektivere Ausnützung der Zytostatika und der Strahlen bei der Kombination in der folgenden Weise erreicht werden kann:

1. Bestrahlung nach Anhäufung einer größeren Anzahl von Tumorzellen in einer radiosensiblen Phase durch ein metabolisch blockierendes Agens.
2. Die Schaffung eines großen Unterschiedes zwischen dem Zellzyklus des Tumors und der Normalzellen, in dem ein Agens die Störung nur einer Phase im Zellzyklus verursacht, so daß die Tumorzellen selektiv sensibilisiert werden können.
3. Die Reoxygenisierung der hypoxischen Tumorzellen.

1. Fragestellung der Arbeit.

Die kombinierte Therapie ist nur dann sinnvoll, wenn sie herkömmliche Methoden im Behandlungserfolg übertrifft. Der Einsatz der kombinierten Therapie in der klinischen Praxis läßt sich auch nur vertreten, wenn kein Risiko für den Patienten in Kauf genommen wird. Dies wiederum erfordert die kritische Überprüfung der Methode im Tierexperiment oder in in-vitro- Versuchen und/oder die theoretische Untersuchung des Wirkmechanismusses, die letzlich als unbedingte Voraussetzung des gezielten Einsatzes von Therapiekonzepten anzusehen ist.

Diese Arbeit versucht, aus der Interpretation von Publikationen über die Anwendung der kombinierten Therapie die folgenden Fragen zu lösen:

1. Gibt es für die klinische Anwendung objektivierbare Kriterien für den gezielten Einsatz der kombinierten Therapie ?

2. Lassen sich aus der Interpretation der Behandlungsergebnisse Schlüsse zur Verbesserung der kombinierten Therapie ableiten ?

2. Methodik

Zur Untersuchung werden Fälle herangezogen, bei denen eine kombinierte radiologisch-zytostatische oder eine operativ-radiologisch-zytostatische Therapie durchgeführt wurde. Da in verschiedenen Publikationen die Behandlungsergebnisse im allgemeinen nach verschiedenen Maßstäben beurteilt werden - z.B. Heilungsquote oder mittlere Überlebenszeit - ist es notwendig, ein gemeinsames Maß für alle Ergebnisse zu definieren, um einen Vergleich durchführen zu können. Deshalb wird aus allen Ergebnissen ein gemeinsamer Überlebensindex τ errechnet, der ein Maß für die mittlere Überlebenszeit unter der Voraussetzung darstellt, daß die Überlebenskurve der betrachteten Patienten nach einer Exponentialfunktion verläuft.
Diese Annahme ist berechtigt, wie KAUFMANN gezeigt hat. POPP wies darauf hin, daß die Abweichung von der Exponentialfunktion zur Interpretation von Wirkmechanismen Verwendung finden kann. Dies gilt allerdings nur für größere Patientenzahlen, die bei den bestrahlten Publikationen im allgemeinen nicht vorliegen.
Deshalb können wir hier davon ausgehen, daß die berechneten Werte τ in nullter Näherung eine brauchbare Grundlage der vergleichenden Diskussion liefern. Die erste Näherung, die auf eine Betrachtung des Kurvenverlaufs der Überlebenskurven hinausliefe, wird wegen der biologischen Variabilität unter Berücksichtigung der niedrigen Patientenzahlen i.a. nicht mehr sinnvoll. Die von den Autoren angegebenen

Behandlungsergebnisse werden dem Verlauf der Funktion (1) angepaßt, wobei τ berechnet wird, wenn n, n_o und t vorgegeben sind.

$$n = n_0 \cdot e^{-\frac{t}{\tau}} \quad (1)$$

n ist die Zahl der zur Zeit t nach Beginn der Behandlung lebenden Patienten.

n_0 ist die Gesamtzahl des betrachteten Kollektivs.

Ein Beispiel mag die Methode verdeutlichen:

VERMUND gibt bei inoperablem Bronchial-Ca. eine 3 JÜR von 3o % und eine 5 JÜR von 22 % an, wenn nach der von ihm durchgeführten Methode behandelt wird.
Das liefert nach Einsetzen in (1) die beiden Gleichungen:

$$\text{I} \quad 0{,}3 = e^{-\frac{36}{\tau_1}}$$

$$\text{II} \quad 0{,}22 = e^{-\frac{60}{\tau_2}}$$

Daraus erhält man die beiden mittleren Überlebenszeiten.

τ_1 = 29,9 Monate

τ_2 = 39,9 Monate.

Ein Signifikanztest zeigt, daß dieser Unterschied bei der betrachteten Zahl von Patienten (n_0 = 13) auf dem 95 % - Niveau signifikant ist, nicht jedoch auf dem 99 % - Niveau.

Bei der Interpretation des Ergebnisses hat man hier demnach davon auszugehen, daß eine auf dem 95 % - Niveau signifikante Abweichung von der Exponentialverteilung vorliegt. Die wirkliche mittlere Überlebenszeit liegt zwischen 29,9 und 39,9 Monaten.

Nach diesem Verfahren wurden alle Daten der betrachteten Publikationen im Computer gespeichert und zur Berechnung des einheitlichen Maßes verwandt.

Dies wiederum dient als Grundlage der vergleichenden Interpretation.

3. Material und Ergebnisse

Das zu untersuchende Material wird in Form von Tabellen zusammengestellt. Es wird besonders die Patientenzahl, das Stadium, der Therapieplan, die Dosierung, die Nebenwirkungen und die Überlebensquote beachtet.
In die letzten zwei Spalten jeder Tabelle werden dann die statistische Auswertung und die eigene Interpretation eingetragen. Das Untersuchungsmaterial betrifft folgende Karzinome:

- Das Bronchial-Ca.
- Das Mamma-Ca.
- Das Cervix-Ca.
- Das Knochen-Ca.
- Das Hirn-Ca.
- Das Ovar-Ca.
- Ca im Magen-Darm-Trakt.
- Das Blasen-Ca.
- Ca im HNO-Bereich.

Tab. 1 / 1. BRONCHIAL-CA

Autor	Pat.-Zahl	Stad.	Methode	Nebenwirkung	Heilung	Stat. Auswtg. Monate	Eigene Interpre.
COHEN IL [25] (4)	21	inop	Erst vier Tage vor Bestrahlung täglich 5mg/kg 5-FU, dann nach jeder Bestrahlung 5mg/kg 5-FU.Bestrahlung 5 x wöchentlich je 2oo R.Gesamtdosis 2ooo R.	Leukopenie Stomatitis	MÜR: 186 Tage	6,2	8/ 22 / 2o 7/ 11 / 32
VERMUND H [153] (5) (6)	13	inop	15mg/kg i.v.5-FU in den ersten drei Tagen, am 4.Tag 7,5mg/kg,dann 2 xwöchentl. vor jeder Bestrahlung Gesamtdosis 36oo R i.4 Wochen	Leukopenie Diahrroe	3 JÜR:3o% 5 JÜR=22%	29,9 39,9	29 / 1 / 2o 1o / o / 4o
VERMUND H [153](7)	25	inop	Vor jeder Bestrahlung 5-FU 1o mg/kg Gesamtdosis 45oo R	Leukopenie	2 JÜR:1o%	1o,4	12 / 12 / 13 8 / 7 / 35
VERMUND H 153 (8)	25	inop	Vor jeder Bestrahlung 15mg/kg/i.v.IuDR.Gesamtd.4loo R	Leukopenie	1 JÜR: o%	o,o	o / 37 / 23 o / 37 / 23

Tab. 1 / 2. BRONCHIAL-CA.

Autor	Pat. Zahl	Stad.	Methode	Nebenwirk.	Heilungsqu.	Stat. Auswtg. Monate	Eigene Intepretation
CARR DT.[2o] (9,1o)	31	inop Squamo- zellen	Für die ersten 5 Tage 1omg/kg tägl.5-FU,dann Bestrahlung in 4 Wochen tägl.je 2oo R und nach jeder Bestrahlung jeweils 5 mg /kg 5-FU	Leukopenie Diahrroe Stomatitis	1 JÜR:36 % 3 JÜR: 6 %	11,7 12,8	16 / 1o / 24 11 / 7 / 32 18 / 8 / 24 12 / 7 / 31
CARR DT (11,12)	31	inop Klein-Z	Wie oben	wie oben	1 JÜR:23 % 3 JÜR: 6 %	8,2 12,8	1o / 15 / 25 8 / 9 / 33 18 / 8 / 24 12 / 7 / 31
ARR T (13,14)	15	inop Adeno-Z	Wie oben	wie oben	1 JÜR:6o % 3 JÜR:13 %	23,5 17,6	24 / 2 / 24 12 / 1 / 37 21 / 4 / 25 8 / 2 / 4o
ARR T	18	inop Groß-	Wie oben	wie oben	1 JÜR:28 % 3 JÜR: o %	9,4 o,o	1o / 13 / 27 8 / 8 / 34

Tab. 1 / 3. BRONCHIAL-CA

Autor	Pat. Zahl	Stad.	Methode	Nebenwirk,	Heilungsqu.	Stat. Auswtg. (Monate)	Eigene Intepretation
COLLIN FF [50] (17,18)	13	inop	Bestrahlung Gesamtdosis 5ooo γ in 3o Tage, gleichzeitig 5-FU i.v.15mg/kg für die ersten 4 Tage dann mit jeder Bestr.7mg/kg	Leukopenie	1 JÜR: 38 % 3 JÜR: 27 %	12,4 27,5	1o / 8 /32 6 / 6 /38 28 / 1 /21 8 / 1 /41
COLLIN FF [51] (19,2o)	25	inop	5-FU wird i.v.injeziert in den ersten 3 Tagen je 1omg/kg, am 4.Tage 6mg/kg, dann 3xwöchentl. während d.Bestrahl. Die Gesamtdosis beträgt 5ooo R i.4-5 Wochen	Leukopenie Diahrroe Stomatitis	1 JÜR: 32 % 2 JÜR: 4 %	1o,5 7,5	12 / 12 /26 8/ 7 /35 8 / 16 /26 8 / 1o /32
COLLIN FF [52] (21)	25	inop	Wie oben, jedoch anstatt 5-FU 1o mg/kg IUDR.	Leukopenie Diahrroe	1 JÜR: o %	o,o	o / 37 /13 o / 37 /13
COLLIN FF [53] (22,23,24)	25	inop	Wie oben, aber mit 12mg/kg 5-UF-Dosis	Leukopenie	MÜR: 6,9 Mo. 2 JÜR: 2 %	6,9 6,1	8 / 2o /22 8 / 1o / 32

Tab. 1 / 4. BRONCHIAL-CA

Autor	Pat.	Stad. Zahl	Methode	Nebenwirkung	Heilungsqu.	Stat. Auswtg. (Monat)	Eigene Intepretatio
KRANT ML. [9o] (25,26)	67	inop.	Mechlorethamine o,1 mg/kg wird gleichzeitig mit 135 r injeziert.Bestrahlungsgesamt-dosis 35oo r.Nach 2 Woche 1 x wö. a 1 mg/kg für 4 Woche mechlorethamine.	Leukopenie	1 JÜR : 1o % 2 JÜR : o %	5,2 o,o	1 / 27 / 23 o / 18 / 32 o / 38 / 12 o / 38 / 13
KRANT ML. [9o] (27,28)	6o	inop.	Beginn mit o,2 mg/kg mechlore-thamine für 1-3 Tage, dann o,1 mg/kg 1 x wöch. für für 4 Woch.Nach letzter Appli. 5 x wöch.Bestrahlg.je 166 r Gesamtdosis 36oo r.	Leukopenie ist gering	1 JÜR : 2o % 2 JÜR : o %	7,5 o,o	5 / 2o / 25 1 / 1o / 39 o / 37 / 13 o / 37 / 13
HUBACHER O [78]	84	II	Bestrahlung mit Co^{6o},Gesamt-dosis 6ooo r. 1 x wöch. 5oo mg Proresid in Infusion	sehr gering	3 JÜR : 24 % 5 JÜR : 14 %	25,2 3o,5	38 / 2 / 1o 34 / 2 / 14 4o / 1 / 9

Tab. 1 / 5. BRONCHIAL-Ca.

Autor	P.-Zahl	Stad.	Methode	Nebenwirkg.	Heilungsqu.	Stat. Ausw. (Monate)	Eigene Intepretation
CLIPPS RE [28] (31)	46	Lungen-metas-tasen	Bestrahlung tägl.Höchstdosis 2oo r,Gesamtdosis 12oo r Nach der Bestrahlung wird Actinomycin je 5 mg/kg für 12 Tage per Os gegeben.	Diarrhoe Stomatitis	2 JÜR : 1o %	1o,4	15 / 12 / 23 11 / 8 / 31
HALL,TC [63] (32,33)	69	III	Bestrahlung: Höchstdosis tägl. 2oo r, Gesamtdosis 5ooo r.Actinomycin: nach jeder Bestr. 4 mg/kg	Diarrhoe Stomatitis	MÜZ : 137 Tage	4,6	o / 3o / 2o o / 21 / 29
	3o	IV	Wie oben		MÜZ : 77 Tage	2,6	o / 37 / 13 o / 32 / 18
COY, P. [27] (34)	1o1	inop.	Erst Vinblastine i.v. 1 1/2 Stunde vor Bestrahlung1,3,5,7 Tag je 5,7,7, 5,1o mg.Bestr. Gesamtdosis 4ooo r.	Leukopenie	2 JÜR : 15 %	12,7	2o / 9 / 22

Tab. 1 / 6. BRONCHIAL-CA.

Autor	P.-Zahl	Stad.	Methode	Nebenwirkung	Heilungsqu.	Stat. Ausw. (Mon.)	Eigene Intepretatio
TURNBULL AD [149] (35,36)	32	Lungen-metast. (Wilms-Tu.)	Nach der Operation wird mit Gesamtdosis von 2ooo r bestrahlt u.gleichzeitig wird Actinomycin 4 mg/kg tägl. injeziert	Leukopenie	2 JÜR : 45 % 4 JÜR : 25 %	3o,1 34,6	38 / 1 / 11 34 / 1 / 15
HAMMER B. [67] (37,38,39)	19	inop.	Endoxan wird i.v.25 mg/kg tägl. simultan mit Bestrahlung injeziert.Gesamtdosis für Röntgen 4ooo-5ooo R	Leukopenie	1 JÜR : 33 % 2 JÜR : 2o %	1o,8 14,9	11 / 11 / 23 8 / 7 / 35
GOLLIN FF [52] (4o,41)	25	inop.	Bestrahlung: Gesamtdosis 5ooo r in 4-5 Wochen.Cyklophosphamide wird simultan i.v.4oo mg für erste 3 Tage am 4.Tag 2oo mg dann 2oo mg 3 x wöchtl. injeziert	Leukopenie	MÜZ : 4 Mon. 2 JÜR : o %	4,o o,o	o / 3o / 2o o / 21 / 23 o / 38 / 12 o / 37 / 13

Tab. 1 / 7. BRONCHIAL-CA.

Autor	P.-Zahl	Stad.	Methode	Nebenwirk.	Heilungsqu.	Stat. Ausw. (Mon.)	Eigene Intepretati
Alexander, LL [1] (42,43)	15	Fortgeschr.	Die Gesamtdosis 8ooo r, die in 7o-8o T gegeben werden. Gleichzeitig wird Nitrogen i.v. je 94 mg/kg tägl. injeziert	Leukopenie Diarrhoe	1 JÜR : 1o % 2 JÜR : 5 %	5,2 8,o	7 / 25 / 18 7 / 15 / 28 8 / 14 / 23 7 / 8 / 35
Alexander, LL [1] (44,45)	39	Fortgeschr.	Gleichzeitig mit jeder Bestrahlung (Gesamtdosis 8ooo r) wird je Actinomycin D i.v. o,5 mg/kg mit Methotrexate 2,5 mg/kg tägl.injeziert	Leukopenie Diarrhoe	1 JÜR : 15 % 2 JÜR : 1o %	6,3 1o,4	8 / 23 / 2o 8 / 11 / 31 15 / 12 / 23 11 / 8 / 31
HOSLEY HH [77] (46)	6	inop.	Erst wird Methotrexate 5 mg/kg 2 x vor Bestrahlung injez. dann 5 x Woche je eine Std. vor Bestrahlung. Gesamtdosis für Bestrahlung 4ooo r in 3o Tage	Leukopenie (stark)	½ JÜR : 3o % 1 JÜR : 16 %	6,5	o / 15 / 35 o / 8 / 42

Tab. 1 / 8. BRONCHIAL-CA.

Autor	P.-Zahl	Stad.	Methode	Nebenwirk.	Heilungsqu.	Stat. Ausw.	Eigene Intepretation
HOSLEY HH [77] (47)	6	inop.	Erst 5-FU 5 mg/kg 2 x vor Bestrahlung, dann 5 x wöch. eine Std. vor Bestrahlung. Die Gesamtdosis beträgt 4ooo r in 3o Tagen	Starke Leukopenie	$\frac{1}{2}$ JÜR : 5o % 1 JÜR : 16 %	6,5	o / 15 / 35 o / 8 / 42
HOSLEY HH [77] (48)	6	inop.	Erst Actinomycin D 4 mg/kg 2 x vor Bestrahlung, dann 5 x wöch. eine Std. vor Bestrahlung. Die Gesamtdosis beträgt 4ooo r in 3o Tagen.	Leukopenie	$\frac{1}{2}$ JÜR : 5o % 1 JÜR : o %		o / 37 / 13 o / 37 / 13
VIETTI TU [154] (49)	14	Lungen-metast. (Wilms-TU) 6-8 Mon. alt	Vincristin o,o2 mg/kg für 5 Tage i.v.dann o,o5 mg/kg für 8-12 Dosis mit jeder Bestrahlung.Gesamtdosis 2ooo r in 14-41 Tage	Leukopenie Anämie	2 JÜR : 45 %	3o,1	3o / 1 / 19 12 / o / 38

Tab. 1 / 9. BRONCHIAL-CA.

Autor	P.-Zahl	Stad.	Methode	Nebenwirk.	Heilungsqu.	Stat. Ausw.	Eigene Intepretat.
BERGS-AGEL [11] (5o)	73	inop.	Cyklophosphamide 1,o mg/m^2 wird i.v. je zweiten Tag injeziert. Die Gesamtdosis für Bestrahlung beträgt 4ooo r in 4 Wochen	Leukopenie	$\frac{1}{2}$ JÜR : 65 % 1 JÜR : 45 %	 15,o	22 / 8 / 2o 2o / 5 / 25

Significance - Schema bei Bronchial-Ca.

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	1o	11	12	13	14	15	16	17	18	19	2o	21	22	23	24	25
1		-	+	+			+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+		+	+	+	+	+	+	+
2			+	+	+		+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
3	+	+		+			-	+	-		+				+	+			-	+	+	+	+	+	+
4	+	+	+		-	-		+	-	-		-	-	-		+		-			+				
5		+					+	+			+				+	+			+	+	+	+	+	+	+
6				-			+	+	+	+	+	+			+	+	+		+	+	+	+	+	+	+
7	+	+						+								+		-			+				+
8	+	+	+	+	+	+	+		-	-	-	-	-	-	-		-	-	-	-	-	-	-	-	
9	+	+						-								+					+		+	+	+
1o	+	+						-								+					+	+	+	+	+
11	+	+	+					-					-			+		-			+				
12	+	+						-								+					+	+	+	+	+
13		+						-							+	+				+	+	+	+	+	+
14	+	+						-								+				+	+	+	+	+	+
15	+	+	+					-								+		-			+				
16	+	+	+	+	+	+	+		+	+	+	+	+	+	+		-	-	-	-		-	-	-	
17	+	+						-								-					+				
18		+						-								-			+	+	+	+	+	+	+
19	+	+						-								-					+				-
2o	+	+	+					-								-					+				
21	+	+	+	+	+	+	+	-	+	+	+	+	+	+	+		+	+	+	+		-	-	-	
22	+	+	+					-								-					-				
23	+	+	+			+		-								-					-				
24	+	+	+			+		-								-					-				
25	+	+	+			+			+	+		+	+												

	26	27	23	29	3o	31	32	33	34	35	36	37	38	39	4o	41	42	43	44	45	46	47	48	49	5o	51
1	+	+	+	+		+	+	+	+			+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+		+	+
2	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
3	+	+	+	-	-	+	+	+	-	-	-	+			+	+	+	+	+	+	+	+	+			
4	+		+	-	-	-		+	-	-	-		-	-		+							+	-	-	-
5	+	+	+			+	+	+				+			+	+	+	+	+	+	+	+	+			
6	+	+	+			+	+	+	+			+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+		+	
7	+		+	-	-		+	+		-	-				+	+	+						+	-		-
8				-	-	-			-	-	-	-	-	-			-	-	-	-				-	-	-
9	+		+	-	-		+	+		-	-				+	+	+		+				+	-		-
1o	+	-	+	-	-		+	+		-	-				+	+	+		+				+			-
11	+		+	-	-		+	+	-	-	-				+	+							+	-	-	-
12	+	+	+	-	-		+	+		-	-				+	+	+		+				+			-
13	+	+	+				+	+							+	+	+	+	+		+	+	+			
14	+	+	+		-		+	+			-				+	+	+		+		+	+	+			
15	+		+	-	-		+	+		-	-				+	+							+	-		-
16				-	-	-			-	-	-	-	-	-			-	-	-	-				-	-	-
17	+		+	-	-		+	+		-	-				+	+							+			-
18	+	+	+			+	+	+							+	+	+	+	+	+	+	+	+			
19	+		+	-	-		+	+		-	-				+	+	+						+	-		-
2o	+		+	-	-			+	-	-	-					+							+	-	-	-
21				-	-	-			-	-	-	-	-	-			-	-	-	-				-	-	-
22	+		+	-	-			+	-	-	-		-	-		+							+	-	-	-
23	+		+	-	-	-		+	-	-	-		-	-		+				-			+	-	-	-
24	+		+	-	-	-		+	-	-	-		-	-		+				-			+	-	-	-
25		-		-	-	-			-	-	-	-	-	-						-				-	-	-

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	1o	11	12	13	14	15	16	17	18	19	2o	21	22	23	24	25
26	+	+	+	+	+	+	+		+	+	+	+	+	+	+			+	+	+		+	+	+	
27	+	+	+																						
28	+	+	+		+	+	+		+	+	+	+	+	+	+		+	+	+	+		+	+	+	
29	+	+		–			–	–	–	–	–	–			–	–	–		+	–	–	–	–	–	–
3o		+	–	–			–	–	–	–	–	–			–	–	–		–	–	–	–	–	–	–
31	+	+	+					–								–					–				–
32	+	+	+		+	+			+	+		+	+												
33	+	+	+		+	+	+		+	+	+	+	+	+	+			+	+	+		+			
34	+	+		–				–								–				–	–	–	–	–	–
35		+		–			–	–	–	+	–	–			–	–	–		–	–	–	–	–	–	–
36			–	–			–	–	–	+	–	–			–	–	–		–	–	–	–	–	–	–
37	+	+						–								–					–				
38	+	+						–								–					–				
39	+	+						–								–					–				
4o	+	+	+		+	+	+		+	+		+	+												
41	+	+	+	+	+	+	+		+	+	+	+	+	+	+		+	+	+	+		+	+	+	
42	+	+	+			+		–		+		+	+			–					–				
43	+	+	+					–								–					–				
44	+	+	+		+			–								–					–				
45	+	+	+					–								–					–			+	–
46	+	+	+																						
47	+	+	+																						
48	+	+	+	+	+	+	+		+	+	+	+	+	+	+		+	+	+	+		+	+	+	
49								–								–					–				–
5o	+	+		–				–			–					–				–	–	–	–	–	–
51	+	+		–			–	–	–	–	–	–			–	–			–	–	–	–	–	–	–

Fortsetzung der Tabelle Seite 66b

	26	27	28	29	3o	31	32	33	34	35	36	37	38	39	4o	41	42	43	44	45	46	47	48	49	5o	51
26				-	-	-			-	-	-	-	-	-			-	-	-	-	-			-	-	-
27				-	-		+	+	-	-	-		-	-	+									-	-	-
28				-	-	-			-	-	-	-	-	-			-	-	-	-				-	-	-
29	-	-	-			+	+	+	+			+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+		+	
3o	-	-	-			+	+	+	+			+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+		+	+
31	-		-	+	+		+	+		-	-				+	+	+		+				+	-		-
32				+	+	+			-	-	-	-	-	-						-				-	-	-
33		+		+	+	+			-	-	-	-	-	-				-	-	-				-	-	-
34	-	-	-	+	+		-	-		-	-				+	+	+		+				+			-
35	-	-	-			-	-	-	-			+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+		+	
36	-	-	-			-	-	-	-			+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+		+	+
37	-		-	+	+			-		+	+				+	+							+	-		-
38	-		-		+		-	-			+				+	+	+		+				+			
39	-		-		+		-	-			+				+	+	+		+				+			
4o				+	+	+			+	+	+		+	+						-				-	-	-
41				+	+	+			+	+	+	+	+	+			-	-	-	-				-	-	-
42	-		-	+	+				+	+	+					-				-			-	-	-	-
43	-		-	+	+					+	+					-							+	-	-	-
44	-		-	+	+			-	+											-			+	-	-	-
45	-		-	+	+		-	-		+	+				-	-							+	-		-
46				+	+					+	+													-	-	-
47				+	+					+	+													-	-	-
48				+	+	+			+	+	+	+	+	+			-	+	+	+				-	-	-
49	-		-				-	-							-	-	-						-			
5o	-	-	-	+	+		-	-			+				-	-	-		-				-			-
51	-	-	-			-	-	-	-			-			-	-	-	-	-	-	-	-	-			

Tab. 2 / 1. MAMMA-CA

Autor	P.-Zahl	Stad.	Methode	Nebenwirk.	Heilungsqu.	Stat. Ausw.	Eigene Intepretation
HUBACHER, O [78] (4,5)	1o8	II	Erst wird eine Radikaloperation durchgeführt Mit Co^{6o} in Gesamtdosis von 6ooo r wird bestrahlt. Proresid 5oo mg in Infusion tägl. eine Woche lang	-	3 JÜR : 87 % 5 JÜR : 79 %	258,5 254,5	8 / 1 / 1 8 / 1 / 1 8 / 1 / 1 8 / 1 / 1
VERMUND, H [153] (6,7)	28	II	Nach der Operation wird mit einer Gesamtdosis von 4ooo r in 4 Wochen bestrahlt Nach der Bestrahlung wird 5-UF 12 mg/kg tägl.injeziert	keine Angabe	2 JÜR : 8o % 4 JÜR : 62 %	1o7,6 1oo,4	3 / 3 / 4 3 / 3 / 4 3 / 3 / 4 3 / 3 / 4

Autor	P.-Zahl	Stad.	Methode	Nebenwirk.	Heilungsqu.	Stad. Ausw.	Eigene Intepretatio
FINNEY, R [43] (8)	22	I	Erst wird Zyklophosphamide 2-3 mg/kg i.v. 4 x vor Operation dann 1 x postoperativ.Dieselbe Menge vor Bestrahlung.Die Gesamtdosis der Bestrahlung beträgt 4000 r, die fraktioniert gegeben wird.	Leukopenie Thrombopenie	3 JÜR : 76 %	131,2	4 / 3 / 3 3 / 3 / 4
FINNEY R [43] (9)	21	II	Wie oben	wie oben	3 JÜR : 19 %	21,7	o / 9 / 1 o / 8 / 2

Autor	P.-Zahl	Stad.	Methode	Nebenwirk.	Heilungsqu.	Stat. Ausw.	Eigene Intepretation
VERMUND H [153] (5)	5	III	Nach der Operation wird tägl.fraktioniert bestrahlt (Gesamtdosis der Bestrahlung 6ooo r) 5-UF wird in Infusion 1o mg/kg tägl. gegeben.	Leukopenie	4 JÜR : 2o %	29,8	o / 6 / 5 o / 5 / 6
HUBACHER O [78] (6,7)	82	II	Erst wird die Operation durchgeführt, dann tägl. 2oo r bestrahlt (Gesamtdosis 6ooo r). Prorosid wird tägl. 8 x Woche im Infusion (5oo mg) gegeben	-	3 JÜR : 93 % 5 JÜR : 85 %	496,1 369,2	1o / o / 1 1o / o / 1 1o / o / 1 1o / o / 1

Autor	P.-Zahl	Stad.	Methode	Nebenwirk.	Heilungsqu.	Stadt. Ausw.	Eigene Intepretati
KRISHA-MURTHIS [91] (8)	63	III	Nach der Operation wird SP-I, SP-G (Podophyllin) tägl. 2o Min. vor Bestrahlung 4oo mg i.v. injeziert. Die Bestrahlung beträgt tägl. 2oo r, die Gesamtdosis 7ooo r in 7 Wochen. Nach der Entlassung amb. tägl. per os 4oo mg für 8 Wochen	Keine	3 JÜR : 61 %	72,8	6 / 3 / 2 4 / 3 / 4
BATES TD [8] (9)	21	III	Unter 3 atü Sauerstoffdruck wird eine fraktionierte Bestrahlung mit Co^{6o} (Gesamtdosis 35oo r in 18 Tagen) durchgeführt	Keine	5 JÜR : 56 %	1o3,5	6 / 3 / 2 5 / 3 / 3

Autor	P.-Zahl	Stad.	Methode	Nebenwirk.	Heilungsqu.	Stad. Ausw.	Eigene Intepretation
SMITH, JP [138] (1o)	2o	III-IV	Neben der Bestrahlung (Gesamtdosis 5ooo r in 5 Wochen) wird 5-FU 1o mg /kg tägl. in 15 Tagen injeziert.	Leukopenie Stomatitis	MÜZ : 25-6 Monat : 35 %	25,o	1 / 7 / 3 1 / 7 / 3
HALL, BE [63] (11)	3	Fortge.	Während der Bestrahlung (Gesamtdosis 3ooo r) wird 5-FU 15 mg/kg tägl. für 5 Tage i.v., dann 7,5 mg /kg je 3. Tag injeziert, bis Nebenwirk. eintritt	Leukopenie Diarrhoe Stomatitis	MÜZ : 12 Monate	12,o	o / 7 / 4 o / 7 / 4
HULKA, JF [79] (12)	13	IV	Nach der Operation wird 5-FU (Gesamtdosis 15 g in i.a.Infusion (Pelms) gegeben, dann 4ooo r in 2 Wochen be-	Leukopenie	MÜZ : 5 Mo. 3 JÜR : 25 %	5,o	o / 9 / 2 o / 9 / 2

Significance - Schema bei Mamma-Ca.

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	1o	11
1		-	+	-	-				+		+
2	-		+	+	+	+	+	+	+	+	+
3	+	+		-	-	-	-	-	+	-	-
4	-	+	-			+	+	+	+	+	+
5	-	+	-			+	+	+	+	+	+
6		+	-	+	+				+		+
7		+	-	+	+				+		+
8		+	-	+	+				+	-	+
9	+	+		+	+	+	+	+		-	
1o		+	-	+	+				-		+
11	+	+		+	+	+	+	+		+	

Significance - Schema bei Cervix-Ca.

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
1		+	+	+	+	-	-	+	+	+	+	+
2	+		+	+	+	-	-			+	+	+
3	+	+		+		-	-	-	-	+	+	+
4	+	+	+			-	-	-	-			+
5	+	+				-	-	-	-			
6	-	-	-	-	-			+	+	+	+	+
7	-	-	-	-	-			+	+	+	+	+
8	+			-		+	+			+	+	+
9	+			-	+	+	+			+	+	+
10	+	+	+			+	+	+	+			+
11	+	+	+			+	+	+	+			
12	+	+	+	+		+	+	+	+	+		

Autor	P.-Zahl	Stad.	Methode	Nebenwirk.	Heilungsqu.	Stat. Ausw.	Eigene Intepretation
MARSA GW [100] (1,2)	8 (4-20)	Ewing's S + Me-	Zyklophosphamide wird tägl. 20 mg/kg injeziert. Die Bestrahlung erfolgt unabhängig von Chemotherapie. Die Gesamtdosis beträgt 5000 r in 5 Wochen	Leukopenie	1 JÜR : 55 % 5 JÜR : 30 %	20,1 49,8	o / o / 5 o / o / 5 o / o / 5 o / o / 5
BRENK HA [15] (3)	60	Sarkom	Bestrahlung von 4 MeV erfolgt unter Sauerstoffdruck von 4 atü		1 JÜR : 34 %	11,1	o / o / 5 o / o / 5
JOHNSON RE [82] (4,5)	8	Ewing's S(lokal)	Zyklophosphamide wird i.v. 20-30 mg/kg tägl. gegeben Die Bestrahlung wird in 4 Wochen mit Gesamtdosis von 5000 r gegeben. Am Ende der Behandlung wird Zyklophos-Kurs von 12 Mon. verordnet	Leukopenie	2 JÜR : 60 % 4 JÜR : 25 %	47,0 34,6	o / o / 5 o / o / 5 o / o / 5 o / o / 5

Autor	P.-Zahl	Stad.	Methode	Nebenwirk.	Heilungsqu.	Stat. Ausw.	Eigene Intepretat.
HALL BE. [63] (6)	2	Ewing's Sarkom	5-FU wird erst 15 mg/kg tägl. i.v. für die ersten 5 Tage, dann 7,5 mg/kg je dritten Tag. Die Bestrahlung erfolgt unabhängig davon, die Gesamtdosis beträgt 2000 r.	Leukopenie	MÜZ : 16 Monate	16,o	o / o / 5

Autor	P.-Zahl	Stad.	Methode	Nebenwirk.	Heilungsqu.	Stat.Ausw.	Eigene Intepretation
OTT,J.	11	Glio-	Nach der operativen	Leukopenie	MÜZ : 2o M	2o,o	2 / o / 7
[114]		blas-	Entfernung des Tumors		2 JÜR : 27 %	18,3	1 / o / 8
(1,2,3)		tome	wird tägl.1oo-2oo r		3 JÜR : 9 %	15,o	2 / o / 7
			(Gesamtdosis 4ooo r)				1 / o / 8
			bestrahlt. Nach der tägl.				1 / o / 8
			Bestrahlung wird Endoxan				1 / o / 8
			in Einzeldosis von 2oo mg				
			injeziert				
VERMUND,H	15	Astro-	Nach der Operation wird	Leukopenie	MÜZ : 9 M		1 / o / 8
[153]		cytom	die Bestrahlung in Ge		1 JÜR : 3o %	1o,o	1 / o / 8
(4,5)		III-IV	samtdosis von 45oo r		2 JÜR : o %	o,o	o / 8 / 1
			durchgeführt. Am selben				o / 6 / 3
			Tag der Bestrahlung wird				
			5-FU 1o-15 mg/kg i.v.				
			(Dauer 4-15 Tage injeziert				

Autor	P.-Zahl	Stad.	Methode	Nebenwirk.	Heilungsqu.	Stat.Ausw.	Eigene Intepretat.
HOSHINO T. [76] (6,7)	3o	Glio-blas-tom	Erst wird BuDR durch Infusion von 6oo mg tägl., dann erfolgt die Bestrahlung (Gesamtdosis 5ooo-6ooo r) in 3-4 Wochen und zwar 14 Tage nach der Chemotherapie	Leukopenie Diarrhoe	1 JÜR : 25 % 2 JÜR : 1o,4 %	8,7 1o,4	2 / o / 7 1 / • / 8 2 / • / 7 1 / • / 8
EDLAND RV. [39] (8,9)	8	Astro-cytom	Nach der Operation wird erst 1o mg/kg i.v. 5-FU injeziert, dann 5 mg/kg vor jeder Bestrahlung (Gesamtdosis 4ooo-5ooo r in 4o Tagen).	Leukopenie Diarrhoe	MÜZ : IIM 1 JÜR : 25 % 2 JÜR : 2o % 3 JÜR : 1o %	 8,7 14,9	1 / o / 8 • / • / 9 1 / o / 8 o / • / 9
GOTTLEB JA [54] (1o)	41	Gehirn-metas-tasen	Vor der Bestrahlung (ED 3oo r, GD 3ooo r) wird Prednison 3o-1oo mg tägl. gegeben.	Übelkeit ++	$\frac{1}{2}$ JÜR : 18 % 1 JÜR : 9 %	 5,o	1 / 4 / 4 • / • / 9

Significance - Schema bei Knochen - Ca

	1	2	3	4	5	6
1						
2						
3						
4						
5						
6						

Significance - Schema bei Hirn - Ca.

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	1o
1					+					+
2					+					+
3					+					
4					+					
5	+	+	+	+		-	-	-	-	
6					-					+
7					-					+
8										
9										
1o										

Autor	P.-Zahl	Stad.	Methode	Nebenwirk.	Heilungsqu.	Stat. Ausw.	Eigene Intepret.
SCULZE H. [131] (4, 5)	38	Fort-geschr.	Nach der Operation wird Zyklophosphamide 2o mg/tägl. i.v.(Gesamtmenge 5 g) verabreicht, gleichzeitig wird je 2oo r (Gesamtdosis 4ooo r) bestrahlt.	Leukopenie Diarrhoe	3 JÜR : 3o % 5 JÜR : 1o %	29,9 26,1	9 / 6 / 12 5 / 3 / 19 7 / 7 / 14 4 / 4 / 13
SCHWARTZ EE [133] (6, 7)	44	Fort-geschr.	Nach der Operation wird eine Bestrahlung (ED = 2oo r, GD = 5ooo r) durchgeführt. Mit Beginn jeder Bestrahlung wird Thio-TEPA je o,8 mg/kg i.v.injeziert.	Diarrhoe Leukopenie	3 JÜR : 8o % 5 JÜR : 55 %	161,3 1oo,4	25 / o / 2 24 / o / 3 22 / 1 / 4 21 / o / 6

Autor	P.-Zahl	Stad.	Methode	Nebenwirk.	Heilungsqu.	Stat. Ausw.	Eigene Interpretat.
VERMUND H [153] (8,9)	13	IV	Eine abdominale Bestrahlung von 3ooo r und Beckenbestrahlung (GD = 57oo r) werden innerhalb von 55 Tg. durchgeführt. 5-FU (1o mg/kg tägl.) wird in den ersten 3 Tagen n.d.Rö.verabreicht, dann eine 5 mg/kg 5-FU-Dosis 2 x wöchl. verabreicht.	Leukopenie	1 JÜR : 3o % 3 JÜR : o %	1o,o o,o	2 / 18 / 7 2 / 16 / 5 o / 23 / 4 o / 23 / 4
ERMUND [153] (1o, 11)	5	IV	Eine abdominelle Bestrahlung (GD = 3ooo r) und Peluns-Bestr.(GD = 57oo r) werden in 55 Tagen durchgeführt. Nach jeder Bestrahlung wird Cytoxan je 4oo mg i.v. für die ersten 3 Tage, dann 2oo mg 2 x wöchtl.injeziert.	Leukopenie	1 JÜR : 58 % 3 JÜR : 48 %		o / 6 / 21 o / 4 / 23 o / 1 / 26 o / 1 / 26

Autor	P.-Zahl	Stad.	Methode	Nebenwirk.	Heilungsqu.	Stat. Ausw.	Eigene Intepreta
JOHNSON CE. [81] (12, 13)	5o	IV	Postoperativ wird Cytoxan 7-1o Tage lang je 5oo mg i.v. verabreicht. Nach jeder Bestrahlung (GD = 6ooo r) wird dann Cytoxan per os je 5o mg für 2-4 Wochen verordnet.	Leukopenie	2 JÜR : 2o % 4 JÜR : 15 %	14,9 25,3	2 / 16 / 3 2 / 1o / 15 8 / 7 / 12 4 / 4 / 19
GRIFTIHS, CT [59] (14, 15)	15	II	Erst wird eine Operation durchgeführt. Mit jeder Bestrahlung (ED = 2oo r, GD = 45oo r) wird dann Cytoxan (ED = 1,5 mg/kg tägl.) simultan verabreicht.	Leukopenie	2 JÜR : 8o % 4 JÜR : 5o %	1o7,6 69,2	2o / o / 7 11 / o / 16 17 / 1 / 9 7 / 1 / 19
GRIFTHS, CT [59] (16, 17)	19	III	Wie oben	Leukopenie	2 JÜR : 5o % 4 JÜR : 3o %	34,6 39,9	9 / 4 / 14 4 / 3 / 2o 9 / 4 / 14 4 / 2 / 21

Autor	P.-Zahl	Stad.	Methode	Nebenwirk.	Heilungsqu.	Stat. Ausw.	Eigene Intepretat
GRIFTHS, CT [59] (18, 19)	26	III (mit Tu.rest postop.)	Nach der Operation wird mit jeder Bestrahlung (ED = 2oo r GD = 45oo r)Zyklophosphamide (ED = 1,5 mg/kg) simultan verabr.	Leukopenie	2 JÜR : 2o % 4 JÜR : o %	14,9 o,o	2 / 15 / 1o 2 / 9 / 16 o / 23 / 4 o / 23 / 4
ARNDT J. [3] (2o)	2	Fortgeschritten	Erst wird operiert durchgeführt. Nach jeder Bestrahlung (GD = 7ooo r) wird Zyklophosphamide (GD = 778o mg) verabreicht	Leukopenie	5 JÜR : 45 %	75,1	o / o / 27 o / o / 27
MILLER SH [1o2] (21, 22)	19	IV	Erst wird Operation durchgeführt. Mit jeder Bestrahlung (GD = 35oo r Dauer = 7 Woch.) wird Chlorambucil (ED = o,2 mg/kg, Dauer 6-11 Woch.) per os verabreicht.	Leukopenie	1 JÜR : 45 % 2 JÜR : 9 %	15,o 1o,o	2 / 15 / 1o 2 / 8 / 17 2 / 18 / 7 2 / 16 / 9

Autor	P.-Zahl	Stad.	Methode	Nebenwirk.	Heilungsqu.	Stat. Ausw.	Eigene Intepretatio
TAUBERT, W [143] (23)	42	III-IV	Erst wird eine Operation durchgeführt, dann mit jeder Bestrahlung (GD = 4ooo r, Dauer = 4 Wochen) wird Zyklophosphamide (GD = 5-2o g) verabreicht.	Leukopenie	5 JÜR : 1o %	26,1	7 / 7 / 13 4 / 4 / 19
DECKER, [31] (24, 25,26)	91	IV	postoperativ werden 4oo mg Zyklophosphamide i.v. für 4 Tage lang verabreicht, dann erfolgt nach jeder Bestrahlung (GD = 2-4ooo r, Dauer 3-4 Wochen), die Verabreichung von je 5o-15o mg Zyklophosphamide per os- täglich	Leukopenie	1 JÜR : 5o % 2 JÜR : 32 % 3 JÜR : 13 %	17,3 21,1 17,6	4 / 13 / 1o 2 / 8 / 17 5 / 7 / 15 4 / 6 / 17

Autor	P.-Zahl	Stad.	Methode	Nebenwirk.	Heilungsqu.	Stat. Ausw.	Eigene Intepretation
VILLA-SANTA [155] (27, 28)	61	III-IV	Während der Operation wird Thio-Thepa injeziert, Nach jeder Bestrahlung (GD = 2-3ooo r abdominal und 2ooo r Beckenbestrahlung) wird o,2 mg/kg Chlorambucil und 3-4 mg/kg Zyklophosphamide per os verabreicht.	Leukopenie	2 JÜR : 45 % 5 JÜR : 3o %	3o,1 49,8	9 / 6 / 12 9 / 4 / 14 17 / 2 / 8 15 / 2 / 1o

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	1o	11	12	13	14	15	16	17	18	19	2o	21	22	23	24	25	26	27	28
1		+	+	+	+	−	−	+	+	+		+	+			+	+	+	+		+	+	+	+	+	+	+	
2	+		−			−	−	+	+			+		−	−			+	+		+	+		+		+		−
3	+				+	−	−	+	+			+	+	−				+	+		+	+	+	+	+	+		
4	+					−	−	+	+			+		−	−			+	+		+	+		+		+		−
5	+					−	−	+	+			+		−	−			+	+		+	+						−
6	+	−	−	−	−		+	+	+	+	+	+	+		+	+	+	+	+		+	+	+	+	+	+	+	+
7		−	−	−	−			+	+	+		+	+		+	+	+	+	+		+	+	+	+	+	+	+	+
8	+	+	+	+	+	+	+		+				−	−	−	−	−	−	−				−	−	−	−	−	−
9	+	+	+	+	+	+	+	+				−	−	−	−	−	−	−			−	−	−	−	−	−	−	−
1o	+					+	+							−	−													−
11						+																						
12	+	+	+	+		+	+		−				−	−	−	−	−		+				−		−		−	−
13	+					+	+	−	−					−	−			+	+		−	+		−				−
14								−	−	−		−				+	+	+	+		+	+	+	+	+	+	+	
15						+	+	−	−			−						+	+		+	+	+	+	+	+	+	
16	+					+	+	−	−									−	+		+	+		+		+		
17						+	+	−	−									+	+		+	+		+		+		
18	+	+	+			+	+		−					+	+				+				−				−	−
19	+	+	+	+	+	+	+	−				+	+	+	+	+	+	+			−	−	−	−	−	−	−	−
2o																												
21	+		+			+	+		−					+	+				−				−				−	−
22	+	+	+	+	+	+	+		−				+	+	+	+	+		−				−	−	−	−	−	−
23	+					+	+	−	−										−			−						−
24	+	+	+			+	+		−					+					−								−	−
25	+		+			+	+	−	−					+					−			−						−
26	+	+	+			+	+		−					+					−								−	−
27	+					+	+	−	−				−					−	−		−	−		−		−		−
28		−			−	+	+	−	−			−	−					−	−		−	−	−	−	−	−	−	

Autor	P.-Zahl	Stad.	Methode	Nebenwirk.	Heilungsqu.	Stat. Ausw.	Eigene Intepretation
HALL, BE [63] (4)	2	IV (Oeso-phagus)	15 mg/kg 5-FU werden für die ersten 5 Tage gegeben, dann 7,5 mg/kg je dritten Tag. Die Bestrahlung (ED = 2oo r,GD = 2ooo r) erfolgt gleichzeitig m.d.Chemotherapie	Leukopenie	MÜZ : 4,2 Mon.	4,3	o / 6 / 8 o / 5 / 9
HALL, BE [63] (5)	5	IV (Magen)	Methode und Dosierung wie oben.	Leukopenie	MÜZ : 4,2 Mon.	4,2	o / 7 / 7 o / 6 / 8
HALL, BE [63] (6)	6	IV (Colon)	Methode und Dosierung wie oben	Leukopenie	MÜZ : 6,5 Mon.	6,5	o / 6 / 8 o / 5 / 9
HALL,BE [63] (7)	1	IV (Dünn-darm)	Methode und Dosierung wie oben	Leukopenie	MÜZ : 4,5 Mon.	4,5	o / 4 / 1o o / 4 / 1o

Tab. 8 / 2. Magen-Darm-Ca.

Autor	P.-Zahl	Stad.	Methode	Nebenwirk.	Heilungsqu.	Stat. Ausw.	Eigene Intepretation
CHILDS, DS [23] (8, 9)	7	inop. Adeno-Ca(Magen)	Mit der Bestrahlung (ED = 9oo r wöchentl. GD = 4ooo r) wird simultan 15 mg/kg 5-FU i.v. verabreicht.	Leukopenie Diarrhoe	$\frac{1}{2}$ JÜR : 85 % 1 JÜR : 57 %	4,o 2o,o	o / 8 / 6 o / 7 / 7 o / 2 / 12 o / 2 / 12
CHILDS, DS [23] (1o)	13	inop. Adeno-Ca.(Pankreas).	Methode und Dosierung wie oben	Leukopenie Diarrhoe	$\frac{1}{2}$ JÜR : 76 % 1 JÜR : 3o %	- 1o,o	o / 5 / 9 o / 5 / 9
CHILDS, DS [23] (11)	3o	inop. Adeno-	Methode und Dosierung wie oben	Leukopenie Diarrhoe	$\frac{1}{2}$ JÜR : 25 % 1 JÜR : 67 %	- 3o,7	9 / 2 / 3 8 / 2 / 4

Tab. 8 / 3. Magen-Carm-Ca.

Autor	P.-Zahl	Stad.	Methode	Nebenwirk.	Heilungsqu.	Stat. Ausw.	Eigene Intepretation
LEMON HM [95] (12, 13)	72	IV (Pankreas)	Erst wird operiert. 12 mg/kg 5-FU werden für 3-4 Tage verabreicht. Die Bestrahlung (ED = 25o r, GD = 3-4ooo r) wird unabhängig von der Chemotherapie verabreicht. 5-UF wird dann 1 c wöchtl. 1o mg/kg verabreicht.	Leukopenie	1 JÜR : 25 % 2 JÜR : 1o %	8,7 1o,4	1 / 6 / 7 o / 5 / 9 2 / 5 / 7 1 / 5 / 8
MILLINGTON, E [1o3] (14, 15)	37	Rektum- (fortgeschr.)	Erst wird Operation durchgeführt, dann werden 15 mg/kg 5-UF für die ersten 5 Tage verabreicht. Mit der Bestrahlung (ED = 2oo r, GD = 3ooo r) werden 7,5 mg /kg 5-FU für 3 Wochen gegeben.	Diarrhoe	MÜZ : 15 Mo. 4 JÜR : 26 %	15,o 35,6	5 / 5 / 4 2 / 4 / 8 9 / 1 / 4 9 / 1 / 4

Significance-Schema bei Magen-Darm-Ca.

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	1o	11	12	13	14	15
1		-	-	+	+	+		+		+		+	+	+	
2	-		-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	
3	-	-		+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
4	+	+	+								-			-	-
5	+	+	+								-		-	-	-
6	+	+	+								-			-	-
7		+	+								-				-
8	+	+	+								-	-	-	-	-
9		+	+												
1o	+	+	+								-				-
11		+	+	-	-	-	-	-		-		+	+	+	
12	+	+	+								+			-	-
13	+	+	+					-			+				-
14	+	+	+		-			-							-
15			+	-	-	-	-	-		-		-	-	-	

Autor	P.-Zahl	Stad.	Methode	Nebenwirk.	Heilungsqu.	Stat. Ausw.	Eigene Intepretation
NEVIN, JE [111] (5)	7	II	Erst wird eine Operation durchgeführt. Die Bestrahlung (GD = 6ooo r) erfolgt nach der Chemotherapie. 15 mg/kg 5-UF werden in i.a.Infussion tägl. für 1o Tage, dann 1 x wöchtl. 25oo mg für 3 Monate. Ambulant dann 5oo mg 1 x wöchtl. für 2 Jahre.	Hautnekrose Neuritis	2 JÜR : 6o %	47,o	o / 1 / 15 o / 1 / 15
EDLAND, RV 38] (6, 7)	18	III,IV	Mit der Bestrahlung (GD = 6ooo r in 46 Tage) werden 1o mg/kg 5-FU i.v. in Stoßtherapie simultan verabreicht.	Leukopenie Stomatitis	3 JÜR : 15 % 5 JÜR : 15 %	19,o 31,6	o / 8 / 8 o / 5 / 11 2 / 4 / 1o o / 3 / 13

Autor	P.-Zahl	Stad.	Methode	Nebenwirk.	Heilungsqu.	Stat. Ausw.	Eigene Intepretation
VERMUND, H [153] (8, 9)	18	III-IV	Erst wird eine Operation durchgeführt. Nach der Bestrahlung (GD = 5753 r in 4o Tage) erfolgt die Chemotherapie.Es werden 1o mg/kg 5-FU i.v. in den ersten 3 Tagen dann 5 mg/kg 3 x wöchtl.verabreicht.	Leukopenie	1 JÜR : 42 % 3 JÜR : 18 %	13,8 21,o	o / 1o / 6 o / 9 / 7 o / 7 / 9 o / 4 / 12
STEIN, JJ [141] (1o)	35	I-II	Erst wird eine Operation durchgeführt. Vor jeder Bestrahlung (ED = 2oo r,GD = 24oo r in 2 Wochen) wird 1 g 5-FU verabreicht.	Leukopenie Diarrhoe	3 JÜR : 45 %	45,1	6 / 2 / 8 5 / 1 / 1o
STEIN, [141] (11)	33	III-IV	Wie oben	Wie oben	3 JÜR : 16 %	19,6	o / 9 / 7 o / 5 / 11

Tab. 9 / 3. Blasen-Ca.

Autor	P.-Zahl	Stad.	Methode	Nebenwirk.	Heilungsqu.	Stat. Ausw.	Eigene Intepretation
KAUF-MANN, JJ [84] (12, 13)	25	I-II	Erst wird eine Operation durchgeführt, dann wird während der Bestrahlung (ED = 2oo r, GD = 35oo r) 2 mg 5-FU in Infusion verabreicht. Ambulant werden 5oo mg 5-FU 2 x wöchtl. verordnet.	Leukopenie Diarrhoe	$\frac{1}{2}$ JÜR : 82 % 2 JÜR : 7o % 3 JÜR : 55 %	- 76,3 86,6	9 / 1 / 6 9 / 1 / 6 1o / 1 / 5 9 / 1 / 6
KAUF-MANN JJ [84] (14, 15)	17	II-III	Methode und Dosierung wie oben	Leukopenie	$\frac{1}{2}$ JÜR : 64 % 2 JÜR : 7o % 3 JÜR : 55 %	- 67,3	7 / 1 / 8 3 / 1 / 12 6 / 1 / 9 2 / 1 / 13
KAUF-MANN, JJ [84] (16)	34	III-IV	Methode und Dosierung wie oben	Leukopenie	3 JÜR : 14 %	18,3	o / 9 / 7 o / 7 / 9

Autor	P.-Zahl	Stad.	Methode	Nebenwirk.	Heilungsqu.	Stat. Ausw.	Eigene Intepretation
PROUT, CR [117] (17)	41	Fort-gesch.	Erst wird eine praeoperative Bestrahlung durchgeführt (GD = 45oo r in 28-32 tagen), dann wird eine Operation durchgeführt. Postoperativ wird dann 5-FU (1o mg/kg) tägl. verabreicht.	Leukopenie	1 JÜR : 71 %	35,o	5 / 4 / 7 3 / 3 / 1o

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	1o	11	12	13	14	15	16	17
1		+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
2	+		+	+		+	+	+	+		+					+	+
3	+	+		+				+			+	-	-	-		+	
4	+	+	+				-			-		-	-	-	-		-
5	+																
6	+	+								-		-	-	-	-		-
7	+	+						+				-	-				
8	+	+	+							-		-	-	-	-		-
9	+	+								-		-	-	-	-		
1o	+			-		-		-			+		-			+	
11	+	+								+		-	-	-			-
12	+		-	-		-		-	-		-						+
13	+		-	-		-	-	-	-		-					+	+
14	+			-					-							+	
15	+				-			-								+	
16	+	+								+		+	+				-
17	+	+		-				-				+				-	

Autor	P.-Zahl	Stad.	Methode	Nebenwirk.	Heilungsqu.	Stat. Ausw.	Eigene Intepretatio
GOLLIN, F. [51] (1, 2)	76	Fort-geschr.	Erst werden 1o mg/kg 5-FU i.v. in den ersten 3 Tagen verabreicht, am 4. Tag 5 mg/kg und dann 3 x wöchtl. 5 mg/kg. Die Bestrahlung (GD = 6ooo r in 6-7 Wochen) erfolgt nach der Chemotheraoie	Dermatitis Stomatitis	3 JÜR : 36 % 5 JÜR : 25 %	35,2 43,3	4 / 1 / 14 4 / o / 15 7 / o / 12 5 / o / 14
NITZER, HR [113] (3, 4)	31	inop.	Erst wird 1 g 5-FU in Infusion mit 1ooo ml 5,4 % Glukose für für 2 Std. verabreicht, dann wird mit Co^{6o} 2 x wöchtl. je 5oo r bestrahlt.	-	MÜZ : 1o M 3 JÜR : 5o %	1o,o 51,9	o / 14 / 5 o / 9 / 1o 7 / o / 12 4 / o / 15

Autor	P.-Zahl	Stad.	Methode	Nebenwirk.	Heilungsqu.	Stat. Ausw.	Eigene Intepretation
KRAMMER, S. [89] (5, 6)	57	Fort-geschr.	Erst werden 2,5 mg Methotrexate 3 x tägl. per os verabreicht. Die Bestrahlung (GD = 65oo r für 6 Wochen) beginnt am 5.Tage der Chemotherapie.	Leukopenie Stomatitis	3 JÜR : 31 % 5 JÜR : 1o %	3o,7 26,1	4 / 3/12 2 / 1/16 2 / 3/14 2 / 2/15
FRIEDMAN N.M. [45] (7)	12	I	Erst wird eine Operation durchgeführt, dann werden 7,5 mg Methotrexate oral tägl. für 7-14 Tage verabreicht. Die Bestrahlung (GD = 36oo r in 6 Wochen) erfolgt danach.	Mucosititis	2 JÜR : 58 %	44,1	2 / o/17 o / o/2o

Autor	P.-Zahl	Stad.	Methode	Nebenwirk.	Heilungsqu.	Stat. Ausw.	Eigene Intepretat.
FRIEDMAN, M. [45] (8)	25	II	Erst werden 7,5 mg Methotrexate per os tägl. für 7-14 Tage verabreicht, dann erfolgt danach die Bestrahlung (GD = 3600 r in 3 Wochen)	Mucosititis	2 JÜR : 52 %	36,7	4 / 1 / 14 2 / o / 17
FRIEDMAN, M. [45] (9)	29	III	Methode und Dosierung wie oben.	Mucosititis	2 JÜR : 28 %	18,9	2 / 7 / 1o 1 / 5 / 13
FRIEDMAN M. [45] (1o)	38	IV	Wie oben	Mucosititis	2 JÜR : 26 %	17,8	2 / 7 / 1o 1 / 5 / 13

Autor	P.-Zahl	Stad.	Methode	Nebenwirk.	Heilungsqu.	Stat. Ausw.	Eigene Interpretat.
VERMUND, H. [153] (11)	16	III-IV	Mit jeder Bestrahlung (GD = 66oo r, ED = 25o r) werden 6-15 mg/kg tägl. 5-FU simultan für 5-15 Tage verabreicht.	nicht erwähnt	3 Jr : 25	24,5	2 / 5 / 14 o / 1 / 18
BAGSHAW, MA [6] (12)	22	IV	Erst werden 25 mg Methotrexate in Infusion innerhalb 8 Std. verabreicht, dann folgt die Bestrahlung (GD = 261o r, ED = 225 r in 44 Tagen).	Leukopenie	4 Jr : 22 %	31,7	2 / 1 / 16 2 / o / 17

Autor	P.-Zahl	Stad.	Methode	Nebenwirk.	Heilungsqu.	Stat. Ausw.	Eigene Intepretat.
BAGSHAW, MA [6] (13)	15	IV	Erst werden 5oo mg/tägl. BudR (GD = 17 g) verabreicht, dann erfolgt die Bestrahlung (ED = 225 r).	Leukopenie	3 JÜR : 3o %	29,9	2 / 1 / 1o o / o / 13
ROMINGER CI [126] (14)	21	III-IV	Es werden 8o mg/kg per os Hydroxyurea jeden dritten Tag simultan mit der Bestrahlung (GD = 8ooo r) über 4-1o Wochen verabreicht	Keine Angabe	MÜZ : 7 Mo.	7,o	o / 14 / 5 o / 11 / 8

Autor	P.-Zahl	Stad.	Methode	Nebenwirk.	Heilungsqu.	Stat. Ausw.	Eigene Intepretation
SATO,Y [129] (15)	31	III	Erst wird eine Operation durchgeführt, dann werden 25o mg/tägl. 5-FU simultan mit jeder Bestrahlung (Co^{6o}, ED = 2oo r, GD = 5ooo r) verabreicht.	Leukopenie	2 JÜR : 7o %	67,3	12 / o / 7 7 / o / 12
KRISHN-AMURTHI, S [92] (16)	65	I-IV (Mund-CA)	Erst wird Operation durdgeführt, dann werden 1oo mg Synkavit vor jeder Bestrahlung (ED = 2oo r, GD = 75oo r in 7 Wochen) verabreicht.	-	3 JÜR : 35 %	34,3	4 / 1 / 14 4 / o / 15

Autor	P.-Zahl	Stad.	Methode	Nebenwirk.	Heilungsqu.	Stat. Ausw.	Eigene Intepretat.
DONALD-SON, SS [36] (17, 18)	4 (8 J)	I (Rhabad. Sa.)	Erst wird eine Operation durchgeführt, dann folgt die Bestrahlung (5ooo-6ooo r in 5-6 Wochen). Die Multi-chemotherapie erfolgt un-abhängig von der Bestrahlung. Es werden 2 mg/m^2 Vincristin i.v. 1 x wöchtl. für 12 Wochen ACT.D o,75 mg%kg für 5.8 Tage dann 5 x je dritten Monat, Zyklophosphamide 2,5 mg/tägl. für 2 Jahre per os verabreicht.	Leukopenie Neurot.	2 JÜR : 1oo % 5 JÜR : 5o %	227,8 86,6	o / o / 19 o / o / 19 o / o / 19 o / o / 19
DONALD-SON, SS [36] (19, 2o)	3 (8 J)	II (Rhabad. Sa.)	Wie oben	Leukopenie Neurot.	2 JÜR : 1oo % 5 JÜR : 33 %	227,8 54,1	o / o / 19 o / o / 19 o / o / 19 o / o / 19

Significance - Schema bei HNO - Ca.

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	1o	11	12	13	14	15	16	17	18	19	2o
1			+						+	+				+	-					
2			+		+	+			+	+	+			+						
3	+	+		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-		-	-				
4			-		+	+			+	+	+			+						
5		+	-											+	-					
6		+	-											+	-					
7														+						
8			-						+	+				+	-					
9	+	+		+										+	-	-				
1o	+	+		+										+	-	-				
11														+	-					
12			-											+	-					
13														+	-					
14	+	+		+	+	+		+	+	+		+			-	-				
15			-		-	-			-	-	-			-		+				
16			-						-	-				-						
17																				
18																				
19																				
2o																				

3. 2. Statistische Auswertung

Zur Auswertung der Ergebnisse werden die nach der beschriebenen Methode ermittelten Überlebenszeiten τ der verschiedenen Behandlungen miteinander verglichen. Dabei wird der inhomogene t - Test auf dem 95 % - und dem 99 % - Significanzniveau angewandt.
Ein Wert t nach (2) und ein entsprechender Wert ν nach (3) geben aus der Significanztabelle des t - Tests durch Vergleich mit dem tabellierten Wert t_s (ν) Auskunft darüber, ob auf dem betrachteten Significanzniveau ein Unterschied zwischen den beiden verglichenen Behandlungsmethoden besteht.

$$t = \frac{\tau_1 - \tau_2}{\sqrt{\frac{S_1^2}{n_1} + \frac{S_2^2}{n_2}}} \qquad (2)$$

$$\nu = \frac{\left(\frac{S_1^2}{n_1} + \frac{S_2^2}{n_2}\right)^2}{\frac{\left(\frac{S_1^2}{n_1}\right)^2}{n_1 + 1} + \frac{\left(\frac{S_2^2}{n_2}\right)^2}{n_2 + 1}} - 2 \qquad (3)$$

mit $s_1 = \tau_1$, $s_2 = \tau_2$, wegen der Exponentialfunktion und n_1, n_2 als Anzahl der jeweils betrachteten Patienten. Die betrachteten Methoden werden numeriert und folgende Bezeichnung vereinbart:

Falls Methode i günstiger ist als Methode j, wird im Zeilen-Spalten-Schema das Kästchen der Nummer i gegenüber der Nummer j mit einem + Zeichen versehen, falls sie ungünstiger ist, mit einem - Zeichen. Falls kein Unterschied nachweisbar ist, bleibt das entsprechende Kästchen leer. Oberhalb der Diagonale des Zeilen-Spalten-Schemas werden die Ergebnisse auf dem 95 % - Significanzniveau aufgetragen, unterhalb der Diagonale im Spalten-Zeilen-Schema analog die Ergebnisse auf dem 99 % - Significanzniveau. In die Tabellen werden unter die Rubrik " Eigene Interpretation " folgende Zahlenreihen aufgenommen:

$a_1 / a_2 / a_3$

$b_1 / b_2 / b_3$

mit

$a_1\ (b_1)\ [a_2]\ ,\ [(b_2)]\ ,\ \{a_3\}\ ,\ \{(b_3)\}\ =$

Zahl der positiven [negativen] , {nicht significanten} Abweichungen auf dem 95 % (99 %) - Significanzniveau im Vergleich aller betrachteten Methoden. Diese Auswertung erlaubt eine weitere unmittelbare Interpretation.

3. 3. Interpretation der Ergebnisse

Es ist evident, daß der Behandlungserfolg einer Methode empfindlich vom Stadium der Erkrankung bei Beginn der Therapie abhängig ist. Dabei kann i.a. davon ausgegangen werden, daß die Erfolgsaussichten umso größer sind, je weniger fortgeschritten die Krankheit ist.
Wir müssen auch bedenken, daß die bisher noch nicht allgemein übliche und unausgetestete kombinierte Therapie aus moralischen Erwägungen beim Menschen nur dann Anwendung findet, wenn mit den üblichen Therapiemethoden keine Aussicht mehr auf dauerhafte Heilung besteht.
Unter diesem Aspekt sind die Ergebnisse der Autoren zu werten, die die kombinierte Therapie erprobt haben; d.h. mit anderen Worten, daß kein Grund zur Entmutigung besteht, wenn eine Methode gegenüber konventionellen Maßnahmen für Patienten schlechter abschneidet, die sich dabei in einem weit hoffnungsloserem Stadium befanden als die nach üblichen Methoden behandelte Vergleichsgruppe.
Im folgenden soll der Versuch gemacht werden, einige allgemeine Gesetzmäßigkeiten aus den Ergebnissen der Behandlungsmethoden abzuleiten; sie sollen weitgehend unabhängig sein von statistischen Unsicherheiten, die sich aus der unvermeidlichen Heterogenität der jeweils betrachteten Patienten ergeben.

Beim Bronchial-Ca. liegt die mittlere Überlebenszeit für Fälle, die sinnvoll operiert werden können in der Größen-

ordnung von 3 - 4 Jahren. Durch zusätzliche Chemotherapie erhält man eine signifikante Erhöhung der mittleren Lebenserwartung um ein weiteres Jahr.

Die Ergebnisse von HUBACHER (Tab. 4 : 23,3o) zeigen, daß eine radiologisch - zytostatische Kombinationstherapie auch in diesen Fällen durchaus zu vergleichbaren Resultaten führen kann.

Für inoperable Fälle sinkt die mittlere Lebenserwartung auf 1 1/2 - 2 Jahre ab. In diesen Fällen kann die kombinierte Therapie eine Verbesserung um größenordnungsmäßig 1 Jahr erzielen. Der Vergleich der Ergebnisse der Tabelle 1 zwingt die folgenden Schlüsse auf:

1. Es wurden Strahlen-Gesamtdosen zwischen 2ooo und 8ooo rad appliziert.

Eine eindeutige Abhängigkeit des Heilerfolges von der Strahlendosis ist nicht erkennbar. Sieht man von der Bestrahlung der von Wilms-Tumor ausgehenden Lungenmetastasen mit 2ooo rad (Tab. 6 : 35,36; Tab. 8 : 49) und der Bestrahlung von Patienten im Stadium II mit 6ooo rad (Tab.4 : 29,3o) ab, dann scheint die optimale Gesamtdosis für inoperable Fälle zwischen 4ooo rad und 5ooo rad zu suchen sein.

2. Es wurden folgende Zytostatika appliziert:

Alkylantien (Endoxan, Nitrogen)

Antimetabolite (Methotrexat, 5-FU IUDR)

Antibiotika (Actinomycin D)

Pflanzen - Alkaloide (Vinblastin, Vincristin, Proresid).

Eine eindeutige Abhängigkeit des Heilerfolges von der Art des Zytostatikums ist nicht erkennbar; das liegt offenbar

daran, daß eine empfindliche Abhängigkeit von der Dosierung besteht.
Dies erkennt man deutlich aus dem Vergleich von 17, 18 mit 19, 2o und 22, 23 aus Tab. 3. Der Heilungserfolg scheint keine monotone Funktion der Dosis des Zytostatikums zu sein.
Der zusätzliche Vergleich mit 21 aus Tab. 3 legt den Schluß nahe, daß 5-FU zu besseren Ergebnissen führen kann als IUDR. Unter vergleichbaren Bedingungen scheint auch Actinomycin D zu signifikant schlechteren Ergebnissen zu führen als 5-FU. Dabei wird kein Synderonisationseffekt ausgenutzt, da Bestrahlung und Zytostatikum simultan verabreicht werden.

Beim Mamma-Ca. dürfte das Ergebnis sehr empfindlich von der nicht ohne jede Willkür zu treffenden Stadieneinteilung abhängig sein. Dies ergibt sich recht deutlich aus dem Vergleich der in Tab. 2 aufgeführten Resultate.
Die betrachteten Ergebnisse lassen folgende Schlüsse zu:

1. Hohe Strahlendosis bis 6ooo rad brauchen nicht ungünstig zu sein.
2. Proresid scheint günstiger zu sein als 5-FU. Das wiederum ist wesentlich günstiger als Zyklophosphamid.
3. Die kombinierte Therapie kann zu klar besseren Ergebnissen führen als Operation und Bestrahlung allein.

Auch beim Cervix-Ca. sind ähnliche Beobachtungen zu machen wie beim Mamma-Ca.:

1. Hohe Strahlendosen bis 6ooo rad sind gut verträglich.
2. Proresid scheint ein günstigeres Zytostatikum zu sein. 5-FU bringt keine wesentliche Verbesserung gegenüber Bestrahlung allein.
3. Die Ausnutzung des Sauerstoffeffektes scheint zu deutlich besseren Ergebnissen zu führen, die noch günstiger sein können als bei der Behandlung mit Proresid.

Beim Knochen-Sarkom läßt sich keine significante Abweichung zwischen den betrachteten Behandlungsmethoden herleiten.
Hier zeigt die Ausnutzung des Sauerstoffeffektes eher eine Verschlechterung der Ergebnisse im Vergleich zu den übrigen Kombinationsverfahren.

Auch beim Hirn-Ca. zeigen sich nur geringe significante Abweichungen zwischen den einzelnen Behandlungsergebnissen. Insgesamt kann die kombinierte Therapie auch hierbei zu geringen Verbesserungen gegenüber der radiologischen Behandlung allein führen.

Beim Ovarial-Ca. wurden Gesamtdosen zwischen 2ooo rad und 7ooo rad verabreicht. Die Ergebnisse lassen vermuten, daß hier alkylierende Agentien - vor allem selbst in in Kombination miteinander (Tab. 6 : 27,28) die Strahlenwirkung sinnvoll ergänzen können. Zyklophosphamid scheint

nicht den günstigsten Bestandteil darzustellen.
Eine Rangordnung Thio-Tepa-Chlorambucil-Zyklophosphamid läßt sich vermuten. 5-FU erscheint nicht empfehlenswert. Wie ARNDT bei 2 Patienten auf eine 5 JÜR von 45 % kommt, ist nicht recht verständlich.
Für Magen - Darm - Ca's wurde nur 5-FU bei verschiedenen Dosierungen verabreicht. Es läßt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den einzelnen Methoden feststellen.

Ebenso wurde bei Blasen - Ca's nur 5-FU mit verschiedenen Dosen appliziert. Neben einer empfindlichen Abhängigkeit der Erfolgsaussichten vom Krankheitsstadium läßt sich durch Vergleich der Ergebnisse von KAUFMANN (Tab. 3 : 12,13) mit den Ergebnissen von STEIN (Tab. 2 : 1o) vermuten, daß entweder eine höhere Strahlendosis bis 35oo rad gegenüber 24oo rad, oder die bei KAUFMANN angewandte Dosierung von 5-FU, möglicherweise auch beides, zu günstigeren Ergebnissen führt.

Bei HNO - Ca's kommen hauptsächlich Antimetabolite zur Anwendung. Dabei ergibt sich im Bereich von 3ooo - 6ooo rad keine eindeutige Abhängigkeit von der Gesamt-Strahlendosis. Auch hier scheint die Dosierung des Zytostatikums wesentlich empfindlichere Abhängigkeit des Heilungserfolges zu erzeugen als die Wahl des Zytostatikums.
Beachtung verdient das gute Ergebnis von SATO (Tab. 6 : 15) für Patienten im Stadium III bei einer Gesamtdosis von 5ooo rad und Kombination mit 5-FU.

Die hohen Heilungsquoten von DONALDSON für Patienten im Stadium I und II bei radiologischer Behandlung mit Gesamtdosen von 5000 - 6000 rad und Kombination mit Multichemotherapie lassen sich wegen der niedrigen Patientenzahlen statistisch nicht absichern.

Tab. 10 enthält eine Aufstellung der günstigsten Therapievorschläge, die den untersuchten Ergebnissen entnommen wurden.

Tab. 1o Therapievorschläge
aus den untersuchten Angaben

Bronchial-Ca.				
Stadium	Strahlendosierung	Zytostatikum	Dosierung d. Zyt.	Erwartete MÜZ
II	Co^{60}/ 6ooo rad	Proresid	5oo mg 1 x wöch. Infusion	2 - 3 Jahre
inoperabel Fortgeschr.	Co^{60}/ 36oo rad in 4 Wochen Gesamtdosis möglicherweise bis 5ooo rad ansteigend	5-FU	15 mg/kg i.v.in den ersten drei Tagen am 4. Tag 7,5 mg/kg dann 2 x wöchtl. vor jeder Bestrahlung.	2 - 3 Jahre
Lungenmetastasen	Co^{60}/ 2ooo rad	Actinomycin	4 mg/kg/die	2 - 3 Jahre

Mamma-Ca				
Stadium	Strahlendosierung	Zytostatikum	Dosierung d. Zyt.	Erwartete MÜZ
II	Co^{60}/ 6ooo rad	Proresid	5oo mg/die eine Woche lang Infusion	2o Jahre
Cervix-Ca. II	Co^{60}/ 6ooo rad	Proresid	5oo mg/die 8 x wöch. Infusion	3o Jahre

Cervix-Ca III	Co^{60} / 7000 rad in 7 Wochen	Proresid	400 mg/die 20 Min. vor Bestrahlg. i.v. Nach der Entlassung tägl.per os 400 mg/8 Wochen	6 Jahre
Hirn-Ca Glioblastom	Co^{60} / 4000 rad	Endoxan	200 mg/die	1-2 Jahre
Ovar-Ca Fortgeschr.	Co^{60} / 5000 rad	Thio-Tepa	0,8 mg/kg/die kurz vor Bestrahlg. i.v.	5-12 Jahre
Blasen-Ca i-IV	Co^{60} / 3500 rad	FU	2 mg/während d.Bestrahlg. i.v. ambulant 500 mg/ 2 x wöchtl.	7-3 Jahre

HNO-Ca

Fortgeschr.	Co^{60} / 6000 rad	FU	10 mg/kg in den ersten drei Tagen, am 4. Tag 5 mg/kg dann 3 x wöchtl. 5 mg/kg Bestrahlg. nach Applikation.	3-4 Jahre

4. Konzepte der Kombinationstherapie

Der Heilungserfolg ist eine komplizierte Funktion einer Fülle voneinander unabhängiger Parameter, die noch nicht völlig zu übersehen sind. Man kann sie in drei Klassen unterteilen.

1. Patientendaten (" Allgemeinzustand ", Charakteristik des Tumors, Vorbehandlung).
2. Strahlendaten (Strahlenqualität, Isodosenverteilung, Gesamtdosis, Fraktionierungsmodus).
3. Zytostatikadaten (Art und Dosierung der verwendeten Zytostatika).

Ziel der Therapie ist es, für vorgegebene Patientendaten im Maximum der Funktion zu behandeln, die den Heilungserfolg beschreiben. Dazu gehört die richtige Wahl der Strahlendaten und Zytostatikadaten.
Die bisherige Unkenntnis des Funktionsverlaufs zwingt Konzepte der Kombinationstherapie auf, die von der Maxime getragen werden, bei minimalem Risiko für den Patienten den maximalen Erfolg der Therapie zu ermöglichen. Das Problem, das sich dabei heute stellt, ist nicht so sehr die Individualisierung eines festen Therapiekonzeptes, als vielmehr die geeignete Suche nach brauchbaren Konzepten der Kombinationstherapie, letztlich die nach der erwähnten Heilungserfolgsfunktion in Abhängigkeit von den Variablen.

Wir schlagen hierzu folgendes zeitlich geordnetes Konzept vor:

1. Systematische Variation der Bestrahlungsparameter und Zytostatikaparameter im Tierexperiment.
2. Theoretische Auswertung der Ergebnisse zum Ziel der Erfassung der Wirkmechanismen.
3. Erprobung der optimalen Methoden an Patienten, die im Palliativstadium sind, unter Minimalisierung der Risiken.
4. Klinische Durchführung der bis nach 3. bewährten Verfahren.
5. Individualisierung der Konzepte durch theoretische Auswertung der klinischen Ergebnisse.

Da diese Konzeption heute weitgehend unabhängig und unsystematisch vertreten wird, sind wir auf Spekulationen und Verwertung der vorliegenden Teilfakten angewiesen, um Konzepte der Kombinationstherapie zu entwickeln. Eine vollständige statische Auswertung aller vorliegenden Daten überschreitet den Rahmen einer Dissertation. Die erwähnten Schwierigkeiten im Hinblick auf die Konzeptionslosigkeit des bisherigen Vorgehens läßt auch den Zweifel offen, ob dabei eine klare Konzeption zu erkennen wäre.

Im Zusammenhang mit einer Arbeit von POPP 1973 [115] vertreten wir auf Grund der vorliegenden Ergebnisse folgendes Konzept:

Bei jedem Patienten muß vor Beginn der Therapie nach Berücksichtigung aller vom Patienten her gegebenen Daten,

wie Anamnese, Tumoreigenschaften und sozialer Aspekte eine klare Entscheidung getroffen werden, ob eine Dauerheilung angestrebt wird oder Palliativmaßnahmen erforderlich sind. Diese Entscheidung ist auch abhängig von den bisherigen Erfolgsaussichten im betrachteten Fall und nur vom Arzt zu treffen. Bei Vernichtungstherapie kann wegen der bisher ungeklärten Abhängigkeiten der Heilungsaussichten von allen Parametern nur der Grundsatz gelten:

Bei jeder Maßnahme muß die Schädigung des Tumorgewebes im Verhältnis zur Schädigung gesunder Zellen unter Berücksichtigung deren Sensibilität und Funktion für den Gesamtorganismus optimal sein. Das rechtfertigt radikale Maßnahmen - wie z.B. den chirurgischen Eingriff - nicht jedoch Maßnahmen, die letztlich nicht zur endgültigen Vernichtung des Tumors führen können und trotzdem eine erhebliche Schädigung gesunder Bereiche und des Immunsystems nach sich ziehen.

Wir vermuten, daß die nicht nachweisbare Abhängigkeit der Heilungsergebnisse von der Gesamtstrahlendosis auf die gegenläufigen, bei hohen Dosen nahezu gleich bedeutenden Effekte der Tumorvernichtung einerseits und der Vernichtung gesunden Gewebes andererseits zurückzuführen sind.

Deshalb ist gerade hier die Kombinationsbehandlung angebracht, mit dem Ziel, bei geringeren Strahlendosen und Einsatz von Zytostatika ohne bedeutende Nebenwirkungen mindestens die gleichen Heilungsergebnisse zu erreichen. Das ist nur möglich bei Nutzung überadditiver Wirkungskombination von Strahlen

und Zytostatika. Die Untersuchungen deuten an, daß in Proresid mindestens ein Zytistatikum dieser Art gefunden worden ist. Das läßt den Schluß zu, daß dieser Mechanismus wenigstens im Prinzip durchaus auslösbar ist.
Einen ähnlichen Schluß erlaubt die Feststellung, daß bei Kombinationsbehandlung fast bei allen betrachteten Tumorarten Verbesserungen gegenüber der Monotherapie auftreten können.

Abschließend müssen wir den Schluß ziehen, daß die statistische Auswertung des vorliegenden Materials bisher keine objektivierbaren Kriterien zur Verbesserung der Therapie liefert.
Neben Heterogenität der untersuchten Befunde liegt das an der Unkenntnis, die wir noch nach dem heutigen Stand der Wissenschaft über die einzelnen Wirkmechanismen besitzen. Spekulationen sind erlaubt. Doch sollten sie nicht zu Lasten der Patienten gehen.

Zusammenfassung

Es zeigt sich, daß die Heilungsaussichten des Patienten am stärksten abhängig sind vom Stadium. Diese empfindliche Stadienabhängigkeit erschwert die exakte Analyse der Abhängigkeit von der Art und Dosierung des Zytostatikums bei der kombinierten Therapie. Gleichzeitig demonstriert diese empfindliche Stadienabhängigkeit die geringe Wirkung, die die zusätzliche Behandlung mit Zytostatika im allgemeinen erwarten läßt.

Die kombinierte Therapie zeigte deutliche Verbesserungen in Einzelfällen, zum Beispiel bei der Anwendung von Proresid beim Cervix-, Mamma- und Bronchial-Ca.

Dieser Effekt kann auf einen Synergismus von Strahlen und der Blockierung der Zellen in der G_2 - Phase zurückgeführt werden: Proresid wirkt als Spindelgift und sorgt deshalb für eine Anhäufung von Tumorzellen in der strahlensensiblen G_2 - Phase. Weitere Untersuchungen dieser Abhängigkeiten sind notwendig, bevor die gezielte Ausnutzung solcher Effekte sichere Ergebnisse liefern kann.

Die statistische Auswertung zeigt keine objektivierbaren Kriterien zur Verbesserung der Therapie. Das liegt letzlich daran, daß die Wirkmechanismen der Therapeutika noch zu wenig bekannt sind.

L i t e r a t u r

1. ALEXANDER, LL, J. CAUSING:
   Bronchogenic carcinoma. A comparativ study of the paliativ Effects of radiation therapy, radiation therapy + Nitrogenmustard, radiation therapy + ACT.D in combination.
   Am. J. Rö. 87 : 375 - 84, 1967.

2. ARMSTRONG, I.G.:
   The Mechanismus of action of the vinea Alkaloids.
   In Brodsky: Cancer chemo therapy
   Grune and Stratton 1967.

3. ARNDT, J.:
   Combined radiosurgical and cytostatic therapy of ressicular and ovanien carcinoma.
   Radiobiol. Radiotherapia 12 : 459 - 63, 1971.

4. ASSMANN, H.:
   Combination treatment et pulmonary metastasis using radiotherpy and chemotherapy.
   Strahlentherapie 137 : 67o - 4, 1969.

5. BACHMANN, K.D.:
   Strahlensensibilisierende Substanzen.
   Sonderband zur Strahlentherapie 66 : 2o4, 1967.

6. BAGSHAW, MA, DOGGETT, RLS:
   A clinical study of chemical Radiosensitization
   In: VAETH : Frontiers of Radiation Therapy and Oncology
   Vol. 4, S. 164. S. Karger Basel New York 1969.

7. BARTH, G. RINGLEB, D.:
Radiologische und kombiniert radiologisch-cytostatische Geschwulstbehandlung.
In Therapie maligner Tumoren, Hrsg. HOLDER, E. Bd.I, S. 824, Ferdinand Enke Verlag, Stuttgart 1966.

8. BATES, TD:
The tretment of stage III carcinoma of cervix by external radiotherapy and bigh pressure oxygen.
Brit. Radiol. J. 42 : 266 - 9, 1969.

9. BAUER, K.H.:
Das Krebsproblem
Springer-Verlag, Berlin-Göttingen-Heidelberg, 1963.

1o. BERGEL, F.:
Development, Possibilities and prospects at alkylating agents.
In: PLATTNER: Chemotherapy of Cancer, S. 21.
Elsevier Pub. company 1964.

11. BERGSAGEL, D.E.:
Lung Cancer: Clinical trial of radiotherapy alone, Radiotherapy plus cyklephosphamide.
Cancer 3o : 621 - 628, 1972.

12. BERRY, R.J.:
Radiotherapy plus Chemotherapy
In: VAETH: The interrelationship of Chemotherapenticagents and radiation therapy in the treatment of cancer Nr. 4
S. Karger Basel, New York 1969.

13. BEYER, W.:
Association radio- and chemotherapy: observation and result in 126 patients with tumors.
Radiobiol.Radiotherapy 11 : 369 - 73, 197o.

14. BOLLUM, F.J., I.W. ANDEREGG, A.B. McELYA:
Nucleic acid metabolism in regenerating rat Liver-VII. Effect of X-radiation on enzymes of DNA-Synthesis.
Cancer Res. 2o : 138 - 143, 196o.

15. BRENK, H.A.:
Results from tour niquet anoxia and hyperbaric oxygen techniques combined wit megavoltage in the treatment of sarcoms of bone.
Am J. Roentg. 96 : 76o - 76, 1966.

16. BROCK, N., H.J. HOHORST:
Über die Aktivierung von Cyklophosphamid im Warmblüterorganismus.
In: WILMANNS, H.: Chemotherapie maligner Tumoren S. 41.
Schattauer-Verlag, Stuttgart, 1964.

17. BROCKES, P., P.D. LAWLEY:
Reaction of alkylating agents with nucleicacids
In: PLATTNER, A.: Chemotherapy of cancer. S. 32
Elsevier Pub. Company Amsterdam, London N.Y. 1964.

18. BRULE, G.:
Combination therapy
In PLATTNER,A.: Chemotherapy of cancer. S. 245
Elsevier Publ. Combany, Amsterdam, London, N.Y. 1964

19. BURCHNAL, I.H., W. KREIS:
Mechanism of action of antibiotics and new Agents.
In: BRODSKY,I.: Cancer Chemotherapy, S. 46
Grune and Stratton, 1967.

2o. CARR, D.T.:
Radiotherapy plus 5-FU compared to radiotherapy alone for inoperable and resectable bronchogenic Cancer.
Cancer 29 : 375 - 8o, 1972.

21. CHARLES, C. P., M. YAMAGUCHI:
Mechanism of action of alkylating agents.
In: BRODSKY,I: Cancer chemotherapy S. 9
Grune und Stratton, New York, London 1967.

22. CHAUDHURI, N.K., MONTAG, B.I.:
Studies on fluerinated Pyrimidines.
Cancer Res. 18 : 318 - 328, 1958.

23. CHILDS, D.S, C.G. MOERTEL:
Treytment of malignant neoplasmes of one Gastrointestinal tract with a combination of 5-FU and Radiation.
Radiology 84 : 843 - 848, 1965.

24. CHURCHIL-DAVIDSON, I.:
Sauerstoffeffect in Tumorzellen
Oncologia Basel, Supp. 2o (1966), 18.

25. COHEN, I.L.:
Radiation + 5-FU clinical demonstration of an additive effect in bronchogenic carcinom.
Cancer chemotherapy Rep. 55 : 253 - 8, 1971.

26. COONORS, T.A.:
Tumorirs resistant to chemotherapy.
In: SCHWITT, C.G.: Fortschritte der Krebsforschung
S. 273, Schattauer-Verlag, Stuttgart, New York, 1969.

27. COY, P.:
A randomized study of irradiation and vinblastine in
Lung cancer.
Cancer 26 : 8o3 - 7, 197o.

28. CUPPS, R.E.:
Treatment of pulmonary metastasin disease with radiation
therapy and adjuvant actinomycin D.
Cancer 24 : 719 - 23, 1969.

29. D' ANGIO, G.I.:
The Use of combined Actinomycin D and Radiotherapy
in Children with Wilm's tumor.
In: VAETH: Frontiers of Radiation Therapy and Oncology
Vol 4, S. 174, S. Karger, Basel, New York 1969.

3o. D' ANGIO, G.I, S. FARBER:
Potentiation of X-ray effects by actinomycin D.
Radiology 73 : 175 - 177, 1959.

31. DECKER, D.:
Adjuvant therapy for advanced ovarien malignancy.
Am J. Obst. Gyner. 97 : 171 - 18o, 1967.

32. DERS:
Beitrag zur Wirkungsweise einiger Zytostatika und
ionisierende Strahlen.
Strahlentherapie 126 : 213, 1965.

33. DERTINGER, H., H. JUNG:
Molekulare Strahlenbiologie.
Heidelberger Taschenbücher 57/58, Springer-Verlag, Berlin 1969.

34. DEWEY, W.C., R.M. HUMPHREY:
Radiosensitivity and recovery of radiation damage in relation to the cell cycle, Cellular radiation biology pp 34o, WILLIAMS and WILKINS Company, Baltimore 1965.

35. DOLJANSKI, L, I.I. TRILLAT, P.L. DU NOÜY:
L'action des rayons x sur les cultures de tissu in vitro.
C.R. Acad. Sci. 192 : 3o4 - 3o6, 1931.

36. DONALDSON, S.S., I.R. CASTRO:
Rh abdomyosarcoma of Head and Neck in Children.
Combination treatment by Surgery, irradiation and chemotherapy.
Cancer 31 : 26 - 36, 1973.

37. DRUCKERY, H, D. STEINHOFF, M. NAKAYAMA:
Beiträge zum Dosisproblem in der Krebs-Chemotherapie und zur Wirkungsweise des Endoxans.
In: WILMANNS, H.: Chemotherapie maligner Tumoren.
Schattauer-Verlag, Stuttgart 1964.

38. EDLAND, R.W.:
Advanced cancer of urinary bladder. An analysis of the results of radiotherapy alone, radiotherapy and 5-UF.
Am J. Roentgen 1o8 : 124 - 9, 197o.

39. EDLAND, R.W.:
Glioblastoma multiforme. Du analysis of the results of postoperativ radiotherapy alone versus radiotherapy and concomitant 5-FU.
Am. J. Roentg. Radium Ther. Nucl.Med. III : 337 - 42,1971.

4o. ELKIND, M.M., H. SUTTON:
Radiation response of mamma lian cells grown in culture. I, Repair of x-ray damage in Suriving Chinese hamster cells.
Radiat. Res. 13 : 556 - 593, 196o.

41. ELKIND, M.M., G.F. WHITMORE:
Actinomycin D-Suppression of recovery in x-irradiated mammalian cells.
Science 143 : 1454 - 1457, 1964.

42. ELKIND, M.M., K. SAKAMOTO:
Combined effects of x-irradiation an chemo-therapeutic Drugs (Actinomycin D and Nitrogen Mastard).
In: VAETH, J.M.: Frontiers of radiotherapy and Oncology Bd. 4. S. 53. S. Karger, Basel, New York, 1969.

43. FINNEY, R.:
Adjuvant chemotherapy in the radical treatment of carcinoma of breast - A clinical trial.
Am. J. Roentg. Radium Ther. Nucl. Med. 11 : 137 - 41, 1971.

44. FRANKE, H.D.:
Die Anwendung strahlensensibilisierende Substanzen in der Strahlentherapie.
Strahlentherapie 143, 3, (1972), 296 - 317.

45. FRIEDMAN, M.:
The treatment of squamons cell carcinoma of the Head and Neck with comteined Methotrexate and Radiation therapy.
In: VAETH: Frontiers of Radiation Therapy and Oncology. Bd. 4, S. 1o6, S. Karger, Basel, New York, 1969.

46. GANZER, U., H.R. NITZER:
Tumoren synchronisieren dann bestrahlen.
Praxis - Kurier Nr. 6, S. 3, Feb. 1973.

47. GOLDENBERG, D.M., S. WITTE:
Die Wirkung von Proresid auf überpflanzte menschliche Tumoren des Darmtraktes.
In: Le Hre: Poclophyllinderivate in der Tumortherapie. Schattauer-Verlag, Stuttgart, 1969.

48. GOLDENBERG, D.M.:
Synergistic effects of x-rays and Drugs on a human tumor.
Europ. J. Cancer 6 : 73 - 81, 197o.

49. GOLDMANN, I.L.:
Combined therapy for Cancer of the Laryngopharynx.
Arch. Otolaryngol 92 : 221 - 5, 197o.

5o. GOLLIN, F.F.:
Chemotherapy and irradiation in bronchogenic carcinoma.
Am. J. Roentg. 92 : 88 - 95, 1964.

51. GOLLIN, F.F.:
Combined therapy in advanced head and neck cancer, a randomized study.
Am. J. Roentg. Radium Ther. Nucl. Med. 114 : 83 - 8, 1972.

52. GOLLIN, F.F.:
Continued studies of combined chemotherapy and irradiation in inoperable bronchogenic carcinoma.
Cancer Chemother. Rep. 51 : 189 - 92, 1967.

53. GOLLIN, F.F.:
Combined chemotherapy and radiation therapy in advanced malignacies.
Geriatrics 19 : 365, 1964.

54. GOTTLIEB, J.A.:
An Evaluation of the management of patients with cerebral metastases from malignant melanoma.
Cancer 29 : 7o1 - 5, 1972.

55. GRADY, E.D.:
Chemotherapy and radiotherapy of treatment of cancer.
Oncology 24 : 118 - 36, 197o.

56. GRAY. L.H.:
Radiological basis of oxygen as a modifyging factor in radiation therapy.
Am. J. Roentgen 85 : 8o3 - 815, 1961.

57. GREMMEL, H, J. QUÄCK:
Zum Problem der Synchronisation von Tumorzellen bei kombinierten Zytostatika und Strahlen.
Strahlentherapie 144 : 35 - 39, 1972.

58. GRIEM, M.L., F.D. MALKINSON:
Modification of radiation response of tissue by colchincine.
Am. J. Roentgen 97 : 1oo3, 1966.

59. GRIFFING, C.T.:
Advanced ovarien cancer: primary treatment with sargery, radiotherapy and Chemotherapy.
Cancer 29 : 1 - 7, 1972.

6o. GROSS, R., D. JAHN:
Lehrbuch der inneren Medizin
Schattauer-Verlag, 197o.

61. HABERS, E.:
Die Funktion der Nucleinsäuren im Zellstoffwechsel.
Arch. exp. Path. Pharmak. 253, 99, 1966.

62. HABERS, E.:
Nucleinsäuren Biochemie und Funktion.
G. Thieme-Verlag, Stuttgart, 1969.

63. HALL, B.E., J.W. GOOD:
Treatment of for advanced cancer with 5-FU, used alone and in combination with irradiation.
Cancer chemotherapy Rep. 16 : 369 - 86, 1962.

64. HALL, E.J.:
The oxygen effect: pertinent or irrelevent to clinical radiotherapy.
Brit. J. Radiol. 4o : 874 - 875, 1967.

65. HAMBSCH, K., H.J. KLUGMANN:
Klinische Onkologie.
G. Fischer-Verlag, Stuttgart, 1971.

66. HAMER, M., P. DENOIX, H. HAMPERL:
Das TNM-System zur Klassifizierung von Tumorkrankheiten.
Klinische Wochenschrift, 46 : 1181, 1968.

67. HAMMER, B.:
Results of radiotherapy and cytostatic combination-therapy in malignen clieses.
Wien Med. Wschr. 117 : 637 - 41, 1967.

68. HAMPERL, H.:
Lehrbuch der allgemeinen und pathologischen Anatomie.
Springer-Verlag, 1968.

69. HANSSEN, H.H.:
Intensive combined Chemotherapy and Radiotherapy in patients with nonresectable bronchogenic carcinoma.
Cancer, 3o : 315 - 323, 1972.

7o. HARRIS, R.J.:
Chemotherapy as an adjuvant to radiationtherapy.
Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, New York, 1967.

71. HARTWICH, G.:
Fortschritte bei der zystostatischen Behandlung maligner Tumoren.
Z. Praeklin. Geriat, 4 : 124 - 29, 1971.

72. HEIDELBERGER:
Biochemistry of 5-FU in: Plahner, A.: Chemotherapy of cancer. S. 88.
Elsevier Pub. Comp., Amsterdam, 1964.

73. HENDERSONS, I.W.:
Clinical evaluation of combined radiation and chemotherapy in gastrointestinal malignancis.
Amer. J. Roentgen 1o2 : 545 - 51, 1968.

74. HITCHINGS, G.H., G.B. ELION:
Mechanisms of Action of Purine and Pyrimidine agents.
In: BRODSKY: Cancer Chemotherapy S. 37.
Grune and Stratton, 1967.

75. HOLZER, H., P. GLOGNER:
Die Wirkung der Alkylantien auf die Glykolyse.
Biochem. Zeitschrift, 33o : 59, 1958.

76. HOSHINO, T.:
Radiosensitizytion of malignant brain tumors with Brourrdine.
Acta Rad. (Stockholm) 8 : 15 - 26, 1969.

77. HOSLEY, H.F.:
Combined radiation-chemotherapy for bronchogenic carcimoma - Pilot study.
Cancer chemotherapy Rep. 16 : 467 - 71, 1962.

78. HUBACHER, O.:
Was leistet die zytostatische Zusatztherapie bei der Karzinobehandlung. In: LETTRE,H.: Experimentelle und klinische Erfahrung mit Podophyllinderivate in der Tumorbehandlung. S. 145.
Schattauer-Verlag, Stuttgart, 1968.

79. HULKA, J. F.:
Combined intraartial chemotherapy and radiation treatment for advanced cervical carcinoma.
Am. J. Obstet Gynec. 91 : 486 - 49o. 1965.

8o. JESSE, R.H.:
Combined i.a. Infusion and radiotherapy for the treatment of advanced cancer of the head and neck.
Am. J. Roentgen 1o5 : 2o - 5, 1969.

81. JOHNSON, C.E.:
Advanced ovarien cancer: therapy with radiation and cyclephosphamide in a in random series.
Am. J. Roentg. Rad. Ther. Nucl. Med. 114 : 136 - 41,1972.

82. JOHNSON, R.E.:
Combined chemotherapy and irradiation in Ewing's sarcoma. In: VAETH: Frontiers of Radiationtherapy and Oncology. Vol. 4. S. 195.
S. Karger, Basel, New York, 1969.

83. KARNOFSKY, D.A.:
Chemotherapy of cancer and its present position in the management of neoplastic diseases.
In: PLATTNER: Chemotherapy of cancer.
Elsevier Pub. Comp. Amsterdam, London, 1964.

84. KAUFMAN, J.J.:
Treatment of carcinoma of bladder with combined radiotherapy, chemotherapy and surgery.
Arch. Surg. (Chicago) 99 : 477 - 83, 1969.

85. KERSTEN, W.:
Interaction of actinomycin D with constituents of nucleic acids.
Biochim. Biophys. Acta 47 : 61o - 611, 1961.

86. KLEIBEL, F.:
Die Behandlung mit cytostatischen Substanzen bei soliden Tumoren in der Strahlenklinik.
Radiologe, 6 : 127, 1966.

87. KOHLER, A.:
Die Bedeutung der Vorbestrahlung bösartiger Geschwülste.
Strahlentherapie, 1o3, 342, (1957).

88. KOLZOVA, H.V.:
Results of radiotherapy and of combined therapy for patients with primary malignant bone tumors in ralation in their localizytion and histological results.
Radiobiol. Radiother. 1o : 325 - 34, 1969.

89. KRAMMER, S.:
Radiation therapy and chemotherapy combination.
JAMA 217 : 946 - 7, 1971.

9o. KRANT, M. J., T.C. CHALMERS:
Comparative trial of chemotherapy and radiotherapy in Patients with non-resectable cancer of the lung.
Am. J. Med. 35 : 364 - 374, 1968.

91. KRISHNAMURTHIS, S.:
Studies of chemical sensitization in the radiotherapy of oraland cervical carcinoma.
Cancer, 2o : 822 - 5, 1967.

92. KRISHNAMURTHIS, S.:
Combined therapy in buccal mucosal cancer.
Radiology 99 : 4o9 - 15, 1971.

93. LARIONOV, L.F.:
Cancer chemotherapy. In New Trends in the treatment of cancer.
Hrsg. Manuila, L. S. 29
Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, New York, 1967.

94. LAWLEY, P.D., P. BROCKES:
Further studies on the alkylation of nucleic acids and their constituent nuclestides.
Biochem. J. 89 : 127 - 138, 1963.

95. LEMON, H.M., J.F. FOLEY:
Improved palliation of pancreatic carcinoma.
Cancer 31 : 17 - 25, 1973.

96. LENNARTZ, K.J.:
Proliferationskinetik von Tumorzellen.
In: SCHMIDT, C.G.: Fortschr. der Krebsforschung S. 333,
Schattauer-Verlag, Stuttgart, New York, 1969.

97. LIBERMAN, I., R. DBRAHAMS, P. OVE:
Changes in the metabolism of ribonucleic acid preceding the synthesis of deoxyribonucleic in mamonlian cells cul tured from the aniomal.
J. Biol. Chem. 238 : 2141 - 2149, 1963.

98. LISS, E., A. REINECKE, G. PALME:
Beziehungen zwischen Beeinflussung von DWA-Synthes- und Hemmung der Zellvermehrung durch alkylierende Substanzen.
In: SCHMIDT, C.G.: Fortschr. der Krebsforschung.
Schattauer-Verlag, Stuttgart, 1969.

99. MAASS, H.:
Wirkungsmechanismus alkylierender Zytostatika.
Deutsch. med. J. 19 : 137, 1968.

loo. MARSA, G.W.:
Altered patten of metastasis following treatment of Ewing's sarcoma with radiotherapy and adjuvant chemotherapy.
Cancer 27 : lo51 - 4, 1971.

lol. MEYTHALER, F.:
Cytostatische Therapie der Hämoblastosen und Hämoblastose.
In: HOLDER: Therapie maligner Tumoren S. 341, Bd. I
Ferdinand Enke-Verlag, Stuttgart, 1966.

1o2. MILLER, S.H., S.M. BRENNER:
Combination therapy cobalt-6o and chlorambucil in treatment of disseminated ovarien carcinoma.
Cancer Chemother. Rep. 16 : 455 - 62, 1962.

1o3. MILLINGTON, E.:
The combined treatment of carcinoma of the Rectum with cobalt and chemotherapy.
Am. J. Roentg. 96 : 635 - 9, 1966.

1o4. MITCHEL, J.S.:
The treatment of cancer.
Combridge Uni Press, 1965.

1o5. MITCHEL, J.S.:
Studies in Radiotherapeutics.
Blackwell Scientisic. Publ., Oxford, 196o.

1o6. MITCHEL, J.S.:
Sonderband zur Strahlentherapie 66. (1967), 324.

1o7. MITTERMEYER, C.H.:
Der mitotische Zyklus und seine Beeinflussung durch Zytostatika.
In: SCHMITT, G.G.: Fortschr. der Krebsforschung S. 359.
Schattauer-Verlag, Stuttgart, New York, 1969.

1o8. MOREHOUSE, M.G., R.L. SEARCY:
^{14}C-acetate in corporation in to liver lipids and Clyeogen of irradiated rats.
Science 122 : 158 - 159, 1955.

1o9. MONSEI, V.:
Variation of x-ray sensitivity during the cell cycle in spermatogenia if adult mouse, Procedings 2nd international Congress of Radiation Research,pp.115 Harrogate, Yorkshire, England, 1962.

11o. MÜNDIGER, F.:
Clinical and eyperimental results of in terstitial Curie therapy in combination with radiosensitzing agents for infiltrating brain tumors.
Groupe Europ. de Curie therapy Oxford, 197o.

111. NEVIN, I.E.:
The contineus arterial infusion of 5-FU an a therapeutic adjuvant in the treatment of advanced carcinoma of the bladder and prostatac.
Cancer 31 : 138 - 143, 1973.

112. NEVINNY, H.B.:
Zytostatika in der Klinik.
In: HOLDEL, DU MESNIL DE ROCHEMONT: Therapie maligner Tumoren. Bd. I
Ferdinand Enke-Verlag, Stuttgart, 1966.

113. NITZE, H.R.:
Radiotherapy of synchronized tumors.
Arch. Klin. Exp. Ohren N-KEHL, 196 : 4o1 - 4, 197o.

114. OTT, J.:
Experience and results in combined radio-
cytostatic treatment of operated Glioblastomas.
Radiobiol. Radiother. 7 : 739 - 42, 1966.

115. POPP, F.A.:
a) Strahlentherapie, 143 (1972), 63 - 76.
b) Strahlentherapie, 146, (1973).

116. PREVOT, H., C. SCHNEIDER:
Erhöhung der Strahlensensibilität von Säugerzellen
durch Synchronisation ihres Teilungszyklus mit
fraktionierter Röntgenbestrahlung.
Strahlentherapie, 141 (1971), 446.

117. PROUT, G.R. JR.:
Irradiation and 5-FU as adjuvant in the managment
of invasive bladder carcinoma.
J Urol 1o4 : 116 - 29, 197o.

118. PUCK, T.T.:
The action of radiation on mammalien cells.
Am. Naturalist 94 : 95 - 1o9, 196o.

119. PÜTTER, J.:
Der Glukosestoffwechsel maligner Tumoren.
In: Fortschritte der Krebsforschung.
Hrsg. C.G. SCHMIDT: S. 26o.
Schattauer-Verlag, Stuttgart, New York, 1969.

12o. RANNINGER, K, M.L. GRIEM:
Am. J. Roentg. 96 : 147, 1966.

121. REICH, E., R.M. SHATKIN:
Action of actinomycin D on animal cells and virus
proc. U.S. Nat. Acad. Sci. 48, 1239-1245, 1962.

122. REIFFERSCHEID, M.:
Chirurgie, ein kurzgefaßtes Lehrbuch.
G. Thieme-Verlag, Stuttgart, 1972.

123. RINGLEB, D.:
Radiologisch-chemotherapeutische Synzytostase in
Experiment. In: SCHMITT: Fortschritte der Krebsforschung.
Schattauer-Verlag, Stuttgart, 1969.

124. RINGLEB, D., E. SCHERER:
Therapeutische Erfahrungen mit der Kombination von
Röntgenbestrahlungen und einem Zytostatikum im
Modelversuch.
Strahlentherapie 112, 273, 196o.

125. RODE, I.:
Combined radiotherapy and chemotherapy of malignant
Tumors.
Radiobiol. Radioth. 11, 345-8, 197o.

126. ROMINGER, C.I.:
HYDROYUREA and radiation therapy in advanced
neoplasma of head and neck.
Am. J. Roentg. Rad. Ther. Nucl. Med. III, 1o3 - 8, 1971

127. ROLLE, J.:
Beitrag zur Therapie maligner Tumoren.
In Lettre, H.: Experimentelle und klinische
Erfahrungen mit Podophylinderivate in der
Tumortherapie. S. 127
Schattauer-Verlag, Stuttgart, 1968.

128. SARTORELLI, A.C.:
In Hamburger, F.: Fortschritte experimenteller
Tu.-Forschung Bd. 6, S. 228, Basel-New York, 1965.

129. SATO, YASUO:
Combined surgery, radiotherapy and regional
chemotherapy in carcinoma of the paranasal sinuses
Cancer 25, 571-579, 197o.

13o. SCHNEIDER, R.
Combined cytostatic and radiotherapy of malignant tumors.
Med. Klin. 62, 1317-21, 1967.

131. SCHULZE, H.:
Experience with cyclophosphamide and x-ray combination
therapy in ovarien cancer.
Radiobiol. Radioth. 12, 173-81, 1971.

132. SCHWAIGER, M., G. RODECK:
Kurzes Lehrbuch der allgemeinen Chirurgie.
Georg Thieme-Verlag, Stuttgart, 1969.

133. SCHWARTZ, E.E.:
The value of chemotherapy in the irradiation of
ovarien carcinoma.
Am. J. Roentg. 96, 158-65, 1966

134. SHERMAN, F.G., A. FORSSBERG:
Incorporation of ^{32}p into trichloracetic acid fractions of liver from irradiated and noniratiated mice
Arch. Biochem. Biophys. 28, 293-299, 1954.

135. SINCLAIR, W.K., R.A. MORTON:
Cyctic x-ray responses in mammation cells in vitro.
Radiat. Res. 33, 62o-643, 1968

136. SINCLAIR, W. K.:
Surrival and recovery in x-irradiated synchronizes chinese hamster cells.
Cellular Radiation Biology pp 418-422
The Williams and Wilkins Co., Baltimore, 1965.

137. SINCLAIR, W. K.:
The combined effect of hydroxyuvea and x-ray on chinese hamster cells in vitro.
Cancer Res. 28, 198-2o6, 1968.

138. SMITH, I.P., G.E., RANDALL:
Hypogastric arterial infusion and radiation therapy for advanced squamous cell carcinoma of the cervix.
Am. J. Roentg. Rad. Ther. Nucl. Med. 114, 11o-4, 1972.

139. STÄHLIN:
Einige experimentelle Befunde mit SP-I SP-G und ihre Bedeutung für die Klinik.
In: Lettre, H.: Experimentelle und klinische Erfahrungen mit Podophyllinderivate in der Tumortherapie.
Schattauer-Verlag, Stuttgart, 1967.

14o. SLOTNIK, I.J.:
Mechanim of action of actiomycin Din microbiological systems.
Ann. N.Y. Acad. Sci. 89, 342-347, 196o.

141. STEIN, J.J.:
Treatment of cancer of bladder: combined therapy with 5-FU plus radiation.
Am. J. Roentg. Rad. Ther. Nucl. Med. 1o2, 519-29, 1968.

142. SUMMERS, W.C., W. SZYBALSKI:
A sensitive assay for single-strand breaks in DNA molecules.
Rad. Res. 25, 246, 1965.

143. TAUBERT, W., W. PRAGER:
Behandlungsergebnisse fortgeschrittener maligner Ovarialtumoren.
Radiobiologica Radiotherapia 14, 11-16, 1973.

144. THOMLINSON, R.H.:
Frontiers of Radiation Therapy and Oncology Vol. 3, S. Karger, Basel, New York, 1968.

145. TONG, E.C.:
The Treatment of bone metastases with parathormone followed by radiophosphors.
Am. J. Roentg. 99, 422-34, 1967.

146. TROTT, K.R: Persönliche Mitteilung
Betatronkonferenz d. Physiker in München, 1973.

147. TROTT, K.R.:
In Handbuch der medizinischen Radiologie Vol. II T. 3.
Springer-Verlag, Berlin, 1972.

148. TROTT, K. R.:
Einige strahlenbiologische Aspekte der Synchronisations-
therapie in der Tumorbehandlung.
Strahlentherapie 142, 568-574, 1971.

149. TURNBULL, A.D.:
The role radiotherapy and chemotherapy in the surgical
managment of pulmonary metastasis.
Am. J. Roentg. Ther. Nucl. Med. 114, 99-1o5, 1972.

15o. VAETH, J.M.:
The interrelationship of chemotherapy agents and
radiationstherapy in the treatment of cancer Bd. 4.
S. Karger, Basel, New York, 1969.

151. VERMUND, H.M., F.F. GOLLIN:
Mechanisms of action of radiotherapy and chemotherapeutic
adjuvants.
Cancer 21, 58-76, 1968.

152. VERMUND, H., C.P. BARNUM, R.A. HUSEBY:
The effect of roentgen radiation on the incorporation
of radiophosphors into nucleic acids and other
constituents of human mammary carcinoma.
Cancer Res. 13, 633-638, 196o.

153. VERMUND, H., F.F. GOLLIN, F.J. ANSFIELD:
Clinical study of 5-FU as adjuvant to radiotherapy
In: Vaeth, Frontiers of Radiation Therapy and Oncology
Vol. 4, 132, S. Karger, Basel, New York, 1969.

154. VIETTI, T.J.:
Vincristine sulfate and Radiation therapy in
metastatic Wilm's tumor.
Cancer 25, 12-2o, 197o.

155. VILLASANTA, U.:
Operation external irradiation, radioactive isotopes
and chemotherapy in treatment of metastatic ovarien
malignance.
Am. J. obstet Gynec. 1o2, 531-6, 1968.

156. WERNER, R.:
Handbuch der gesamten Strahlenheilkunde. Bd.II,213, 1931.

157. WILDRMUTH, O.:
Hybaroxic radiation therapy in cancer mangement.
Radiology 82, 767, 1964.

158. WILLMANS, H.:
Chemotherapy ma igner Tumoren.
Schattauer-Verlag, Stuttgart, 1962.

159. WISKEMANN, A.:
In: Jasassohn, W., Congr. Intern. Dermatol. 2,1125, 1968.

16o. WODINSKY, I., J. SWINIARSKI:
Spleen colony studies of Leukomia L 12lo combined effects of Hydroxyurea and x-radiation on in vivo system. In: Vaeth: Frontiers of Radiation therapy and Oncology.
S. Karger, Basel, New York, 1969.

161. ZÖLLINGER, H.U.:
Pathologische Anatomie. Allgemeine, S. 217, Georg Thieme-Verlag, Stuttgart, 1971.

162. ZUPPINGER, A.:
Über die Vorbestrahlung.
Radiol. austriac, lo, 125, 196o.

Ich danke Herrn Doz. Dr. F. P o p p für das interessante Thema und die harmonische Zusammenarbeit.

L e b e n s l a u f

Am 16. August 1946 wurde ich als Sohn des Kaufmanns Mohamad Samman und seiner Ehefrau Makbula geb. Ansari in Jerusalem geboren. In Jericho habe ich 1953 die ev. Volksschule Terasanta, 1960 die Realschule Hischam, von 1963 bis 1966 die höhere Hischam-Schule besucht, an der ich im Sommer 1966 mein Abitur ablegte. Nach einsemestrigem Chemie-Studium an der jordanischen Universität kam ich Anfang 1967 in die Bundesrepublik Deutschland. Von April 1967 bis April 1968 besuchte ich das Studienkolleg in Frankfurt/Main zur Feststellung des Abiturs. Im SS 1968 nahm ich das Medizinstudium an der Universität Marburg/Lahn auf. Ich verbrachte meine gesamte Studienzeit in Marburg und legte im März 1969 das Vorphysikum und im März 1971 das Physikum ab. Am 17. Juli 1974 bestand ich in Marburg das medzinische Staatsexamen.

Meine akademischen Lehrer waren die Herren Professoren und Dozenten:

Amon, Berendes, Bommer, Braasch, Brück, Buchholz, Daune, Dimroth, Dölle, Exner, Friedrich, Ganz, Golenhofen, Hamelmann, Hardewig, Hensel, Heß, Heuser, Hildebrandt, Hort, Jacob, Jahnke, Kaffarnik, Karlson, Klaus, Koransky, Kühnel, Lehmann-Grube, Linneweh, Mann, Martini, Petry, Popp, Pots, Rodeck, Rodenhäuser, Rohen, Schleyer, Schmid, Schmitz-Moormann, Seidel, Siegert, Straub, Strohmeyer, Uhlarik, Voss, Walcher, Wend, Wilenbockel.